



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**  
**FACULDADE DE FARMÁCIA, ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**ARTHUR DA SILVA REBOUÇAS**

**BIOMARCADORES INOVADORES DE DANO RENAL EM RECÉM-  
NASCIDOS PREMATUROS COM SEPSE E INFECÇÃO NEONATAL**

**FORTALEZA**

**2023**

ARTHUR DA SILVA REBOUÇAS

BIOMARCADORES INOVADORES DE DANO RENAL EM RECÉM-NASCIDOS  
PREMATUROS COM SEPSE E INFECÇÃO NEONATAL

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas. Área de concentração: Farmácia Clínica e Vigilância Sanitária.

Orientador: Profa. Dra. Romélia Pinheiro Gonçalves Lemes.

Coorientador: Prof. Dr. Geraldo Berreza da Silva Júnior

FORTALEZA

2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação  
Universidade Federal do Ceará  
Sistema de Bibliotecas

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

---

R24b    Rebouças, Arthur da Silva.  
          BIOMARCADORES INOVADORES DE DANO RENAL EM RECÉM NASCIDOS PREMATUROS  
          COM SEPSE E INFECÇÃO NEONATAL / Arthur da Silva Rebouças. – 2023.  
          70 f. : il. color.

          Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Farmácia, Odontologia e  
          Enfermagem, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Fortaleza, 2023.

          Orientação: Prof. Dr. Romélia Pinheiro Gonçalves Lemes.

          Coorientação: Prof. Dr. Geraldo Berreza da Silva Júnior.

          1. Injúria Renal Aguda. 2. Sepsis. 3. Biomarcadores. 4. Cistatina-C. 5. Lipocalina Associada à  
          Gelatinase Neutrofílica. I. Título.

CDD 615

---

ARTHUR DA SILVA REBOUÇAS

BIOMARCADORES INOVADORES DE DANO RENAL EM RECÉM-NASCIDOS  
PREMATUROS COM SEPSE E INFECÇÃO NEONATAL

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas. Área de concentração: Farmácia Clínica e Vigilância Sanitária.

Aprovada em: \_\_/\_\_/\_\_\_\_.

BANCA EXAMINADORA

---

Profa. Dra. Romélia Pinheiro Gonçalves Lemes (Orientadora)  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Profa. Dra. Arlandia Cristina Lima Nobre de Moraes  
Universidade de Fortaleza (UNIFOR)

---

Profa. Dra. Rosângela Pinheiro Gonçalves Machado  
Universidade de Fortaleza (UNIFOR)

---

Profa. Dra. Maritza Cavalcante Barbosa  
Laboratório de Análises Clínicas - LABCLINIC

A Deus,

Aos meus pais Lourdes e Francisco, e minha tia Kaline.

## AGRADECIMENTOS

A Deus por se fazer presente em todos os detalhes, em todos os dias e a cada segundo ao meu lado, me dando forças e sabedoria para seguir em frente. A Maria minha mãe por estar sempre me guiando, pois ela nunca abandona seus filhos, ninguém pode dizer que te chamastes e não ouviu uma resposta. Minha devoção ao Menino Jesus de Praga que diz em sua oração que passarão o céu e a terra, mas suas palavras não passarão, sempre confiei nele que tudo daria certo no final.

Agradeço a minha mãe Lourdes de Souza Silva Rebouças uma professora, que sempre foi força quando ela não existia mais em mim, foi amparo, companhia e exemplo de força para todos os momentos de adversidades. Ao meu pai Francisco de Assis Rebouças um pescador, que sempre incentiva meus sonhos e metas e faz o possível e impossível para que eu conquiste tudo aquilo que me proponho.

Minhas tias e tio que com todos os mimos e amor estiveram sempre presentes e deram o apoio necessário para jornada direta e indiretamente. Em especial minha tia/mãe Kaline que sempre abriu mão de muitas coisas para me ajudar na minha vida acadêmica, só tenho gratidão!

Aos meus amigos seletos que sempre foram colo para meus desabafos e conquistas tenho a agradece-los por sempre estarem comigo nos momentos de adversos, guardo vocês em um lugar especial no meu coração.

A minha orientadora Profa. Dra. Romélia Pinheiro Gonçalves Lemes por ter me aceito como orientando e ter me acolhido nessa família do Laboratório de Hematologia, eu como forasteiro da UFC, advindo de outra cidade, a mesma sempre se fez presente em minhas dificuldades e ajudando durante todo o processo formativo, a considero como uma figura materna.

Agradeço também a todos os colegas do Laboratório de Pesquisa de Hemoglobinopatias e Genéticas das Doenças Hematológicas Joyce, Amanda, Gabriela, Tarcísio, Pedro e Thawany. Em especial a farmacêutica Suzzy Dantas por todo o companheirismo durante essa trajetória de mestrado, muito obrigado minha amiga. A farmacêutica Maritza Calvacante por ter me incentivado a ingressar no mestrado. Aos colegas de mestrado Yasmin, Naiara e Igor que sempre estiveram dando apoio durante esses anos e principalmente durante o período de pandemia que nos aproximou virtualmente.

A esta banca de defesa composta pela Profa. Dra. Arlandia Cristina Lima Nobre de Moraes, pela Profa. Rosângela Pinheiro Gonçalves Machado, pela Profa. Dra. Maritza Cavalcante Barbosa, pela Profa. Dra. Romélia Pinheiro Gonçalves Lemes, e ao meu coorientador Prof. Dr. Geraldo Bezerra da Silva Júnior que dispuseram de seu tempo para contribuir com esta pesquisa e seu aprimoramento.

Agradecimento também a equipe do Laboratório de Bioprospecção Farmacêutica e Bioquímica Clínica pela receptividade em nome da Profa. Dra. Alice e do Dr. Gdayllon por toda sua contribuição para o desenvolvimento desta pesquisa. E aos alunos pesquisadores deste laboratório por de dispuseram a auxiliar em alguns experimentos Matheus, Mac, Saskia, Ranieri e Nicole, obrigado por toda a atenção.

## RESUMO

A Injúria Renal Aguda (IRA) é uma das complicações mais associadas as infecções neonatais (INN), bem como na Sepses. A mesma consiste em uma redução súbita da função renal, podendo ser fatal, sendo considerada como uma das principais causas de morbimortalidade em neonatos prematuros. O comprometimento renal na sepse se deve ao mecanismo de isquemia/reperfusão renal que é descrito como a principal causa de IRA. Além disso a redução do fluxo sanguíneo renal e hipoperfusão resultam em baixas demandas de oxigênio que induzem a lesão das células do epitélio tubular, apoptose e a necrose tubular aguda em casos de hipoperfusão prolongada. O diagnóstico da IRA é clinicamente evidenciado pelo aumento dos níveis de creatinina sérica, critério este pouco preciso e tardio, visto que seus níveis reduzem após perda de 50% da função renal, além de refletir os níveis maternos durante as primeiras 48 horas de vida. O uso de biomarcadores inovadores no diagnóstico precoce da IRA tem sido reportado na literatura dentre eles a Cistatina-C (uCysC) e o NGAL (uNGAL) urinário. Destaca-se ainda que a uCysC e o uNGAL, além de não serem invasivos, não se deixam influenciar por massa muscular, sexo, idade e níveis maternos. O presente estudo teve como objetivo avaliar os biomarcadores inovadores de dano renal uNGAL e uCysC, preditores em RNs prematuros com diagnóstico de sepse e INN. Trata-se de um estudo transversal, descritivo e observacional com 64 RNs prematuros, sendo 20 prematuros com infecção neonatal (INN), 20 com sepse neonatal (RNsepse) e 20 controles, na Maternidade Escola Assis Chateaubriand (MEAC), Fortaleza - Ceará. O diagnóstico de INN e sepse foi realizado através de protocolos clínicos da MEAC. As variáveis antropométricas, clínicas e laboratoriais dos RNs e as variáveis clínicas das mães foram obtidas de prontuários clínicos. As análises de uCysC e da uNGAL foram realizadas por metodologia de imunoenensaio enzimático (ELISA). A significância estatística com  $p < 0,05$ . Um total de 47 (73,4%) do sexo masculino e na sua maioria apropriados para idade gestacional (AIG). A avaliação da IRA pelo KDIGO neonatal demonstrou um total de 11(17,2%), sendo 4(20%) com INN e 7(35%) com sepse. Os valores médios de uCysC foram 872,29 ng/ml-Cr no grupo com INN, 3058,93 ng/ml-Cr na sepse e 152,19 ng/ml-Cr no grupo controle. Os valores médios de uNGAL foram 42,1 ng/ml-Cr no grupo com INN, 43,95 ng/ml-Cr na sepse e 12,5 ng/ml-Cr no grupo controle. Houve uma diferença significativa dos níveis de uCysC e de uNGAL entre os grupos com INN e Sepse em relação ao grupo controle. A uCysC apresentou associação com as seguintes variáveis clínicas: intercorrências respiratórias; síndrome do desconforto respiratório; ventilação mecânica e intubação orotraqueal. Os níveis de uNGAL se associou com as variáveis : tempo de internação hospitalar >30 dias; IRA pelo nKDIGO; ventilação mecânica; intubação; reanimação na sala de parto e com desconforto respiratório/ SDR. Conclui-se que a uCysC e o uNGAL são biomarcadores promissores no diagnóstico precoce de dano renal, em RNs prematuros com INN e com sepse.

**Palavras-chave:** Injúria Renal Aguda; Sepse; Biomarcadores; Cistatina-C; Lipocalina Associada à Gelatinase Neutrófila.

## ABSTRACT

Acute Kidney Injury (AKI) is one of the most commonly associated complications with neonatal infections (NI), as well as with sepsis. AKI consists of a sudden reduction in renal function and can be fatal, being considered one of the main causes of morbidity and mortality in premature neonates. Renal impairment in sepsis is due to the mechanism of renal ischemia/reperfusion, which is described as the main cause of AKI. Additionally, reduced renal blood flow and hypoperfusion result in low oxygen demands that induce injury to tubular epithelial cells, apoptosis, and acute tubular necrosis in cases of prolonged hypoperfusion. The diagnosis of AKI is clinically evident by an increase in serum creatinine levels, a criterion that is imprecise and late, as its levels decrease after a loss of 50% of renal function and reflect maternal levels during the first 48 hours of life. The use of innovative biomarkers in the early diagnosis of AKI has been reported in the literature, including urinary cystatin-C (uCysC) and neutrophil gelatinase-associated lipocalin (uNGAL). It is noteworthy that uCysC and uNGAL, in addition to being non-invasive, are not influenced by muscle mass, sex, age, or maternal levels. The present study aimed to evaluate innovative biomarkers of renal damage, uNGAL and uCysC, as predictors in premature neonates diagnosed with sepsis and NI. This was a cross-sectional, descriptive, and observational study with 64 premature neonates, including 20 with NI, 20 with neonatal sepsis (NS), and 20 controls, at the Assis Chateaubriand School Maternity Hospital (MEAC), Fortaleza-Ceará. The diagnosis of NI and sepsis was made using MEAC clinical protocols. The anthropometric, clinical, and laboratory variables of the neonates and the clinical variables of the mothers were obtained from medical records. The analysis of uCysC and uNGAL was performed using an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) methodology. Statistical significance was set at  $p < 0.05$ . A total of 47 (73.4%) were male and mostly appropriate for gestational age (AGA). The evaluation of AKI by neonatal KDIGO demonstrated a total of 11 (17.2%), with 4 (20%) with NI and 7 (35%) with sepsis. The mean values of uCysC were 872.29 ng/ml-Cr in the NI group, 3058.93 ng/ml-Cr in the sepsis group, and 152.19 ng/ml-Cr in the control group. The mean values of uNGAL were 42.1 ng/ml-Cr in the NI group, 43.95 ng/ml-Cr in the sepsis group, and 12.5 ng/ml-Cr in the control group. There was a significant difference in uCysC and uNGAL levels between the NI and sepsis groups compared to the control group. uCysC was associated with the following clinical variables: respiratory complications, respiratory distress syndrome, mechanical ventilation, and orotracheal intubation. uNGAL levels were associated with variables such as hospitalization time  $> 30$  days, AKI by nKDIGO, mechanical ventilation, intubation, resuscitation in the delivery room, and respiratory distress/SDR. It is concluded that uCysC and uNGAL are promising biomarkers in the early diagnosis of renal damage in premature neonates with NI and sepsis.

**Keywords:** Acute Kidney Injury; Sepsis; Biomarkers; Cystatin-C; Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Modelo conceitual de Lesão Renal Aguda. ....	15
Figura 2: Modelo conceitual dos alvos da Lesão Renal Aguda induzida pela sepse.....	16
Figura 3: Alterações inflamatórias e microvasculares na IRA.....	17
Figura 4: Repriorização energética na IRA.....	18
Figura 5- Fluxograma – Casuística. ....	26
Figura 6 - Fluxograma – Etapas quantificação dos biomarcadores uCysC e uNGAL pelo método de ELISA sanduíche. ....	30
Figura 7. Relação dos grupos controle, INN e sepse com características demográficas e clínicas dos RNs.....	39
Figura 8. Níveis de Cistatina C urinária (uCysC). ....	41
Figura 9. Média NGAL (ng/mg-Cr). ....	45

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Tabela 1. Perfil antropométrico e clínico dos RNs prematuros com INN, sepse e controle .....	32
Tabela 2. Tabela 2. Características clínicas das mães dos RNs prematuros com INN, sepse e controle.....	34
Tabela 3. Tabela 3. Avaliação da associação entre os grupos de neonatos com INN, sepse e controle com as variáveis idade e clínicas dos recém-nascidos. ....	36
Tabela 4. Tabela 4. Relação intercorrências gestacionais entre os grupos de neonatos com INN, Sepse e controle. ....	40
Tabela 5. Tabela 5. Relação do Perfil Clínico dos RNs com os níveis de Cistatina C urinários.....	42
Tabela 6. Tabela 6. Relação das Características Clínicas das Mães dos RNs com níveis de uCysC.....	43
Tabela 7. Relação do Perfil Clínico dos RNs com níveis de uNGAL.....	46
Tabela 8. Tabela 8. Relação das Características Clínicas das mães do RNs com níveis de uNGAL.....	47

## LISTA DE ABREVIATURAS

AIG: Adequado para idade gestacional

AKIN – Acute Kidney Network

APC: Células apresentadoras de antígenos;

APGAR – Activity, Pulse, Grimace, Appearance, Respiration

ATP – Adenosina Trifosfato

CAAE – Certificado de Apresentação de Apreciação Ética

CES – Parto Cesáreo

CIUR – Restrição do Crescimento Intrauterino

Cys-C – Cistatina C

DACT - Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas

DAMPs - Padrões moleculares associados a danos

DHEG – Doença Hipertensiva Exclusiva Gestacional

DRC – Doença Renal Crônica

EBSERH - Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares

ELISA – Ensaio de Imunoabsorção enzimático

EROS - Espécies Reativas de Oxigênio

GIG: Grande para idade gestacional

H2 – Receptor de histamina tipo 2

HAS – Hipertensão Arterial Sistêmica

IG – Idade Gestacional

IGFB7 - Proteína 7 de ligação ao fator de crescimento semelhante a insulina

IGFBP7 - Proteína de Ligação ao fator de crescimento semelhante a insulina 7.

IL-1 – Interleucina -1

IL-18 - Interleucina-18

IL-6 – Interleucina – 6

INN - Infecção neonatal

IRA - Injúria Renal Aguda

ITU – Infecção do Trato Urinário

KDIGO - Kidney Disease Improving Global Outcomes

KIM-1 - Molécula de lesão renal-1

L-FABP - proteína de ligação de ácido graxo tipo L

LPHGDH - Laboratório de Pesquisa em Hemoglobinopatias e Genética das Doenças Hematológicas

LPNDT - Laboratório de Pesquisa em Nefrologia e Doenças Tropicais

MEAC - Maternidade Escola Assis Chateaubriand

NA/K ATPase: Bomba de sódio e potássio;

NGAL - Lipocalina associada à gelatinase neutrofílica

NOD - (oligomerização de ligação a nucleotídeos)

nUTI - Unidades de terapia intensivas neonatais

nUTI - Unidades de Terapia Intensiva Neonatal

PAMPs - Padrões moleculares ligados a patógenos ,

PCR – Proteína C Reativa

PIG: Pequeno para idade gestacional

RIFLE – Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage.

RIG-1 (Ácido retinóico induzido).

RNs – Recém-nascidos

SRD – Síndrome do Desconforto Respiratório

TCLE – Termo de Comprometimento Livre e Esclarecido

TECs - Células Epiteliais Tubulares

TGF – Taxa de Filtração Glomerular

TIMP-2 - Inibidor de tecido de metaloproteínas-2

TIMP-2 - Inibidor Tecidual de Metaloproteínases 2;

TLR2 - Receptores Toll-like 2

TLR4 - Receptores Toll-like 4

TLRs - Receptores *toll-like*

TNF $\alpha$  – Fator de Necrose Tumoral alfa

UCINCO - Unidade intermediária

uCr – Creatinina Urinária

uCysC – Cistatina-C urinária

UFC - Universidade Federal do Ceará

uNGAL - Lipocalina associada à gelatinase neutrofílica urinária

VAG – Pato Vaginal

VHS - Velocidade de hemossedimentação

## LISTA DE SÍMBOLOS

ng/mg-Cr Nanograma por miligrama de creatinina

ml/kg/h Mililitro por quilograma por hora

mg/dl Miligrama por decilitro

m<sup>2</sup> Metros quadrados

mL Mililitro

> Maior que

≥ Maior ou igual a

< Menor que

≤ Menor ou igual a

± Mais ou menos

% Porcentagem ou por cento

°C Graus Célsius

## SUMÁRIO

<b>1- INTRODUÇÃO</b> .....	11
<b>1.1 Infecções Neonatais</b> .....	11
<b>1.2- Injúria Renal Aguda</b> .....	14
<b>1.3- Biomarcadores convencionais de Dano Renal</b> .....	20
<b>1.4- Biomarcadores Não-Convencionais de IRA</b> .....	21
1.4.1 - Cistatina C (Cys-C).....	22
1.4.2 - Lipocalina associada a Gelatinase Neutrofílica (NGAL).....	23
<b>2- OBJETIVOS</b> .....	25
<b>2.1. Geral</b> .....	25
<b>2.2. Específicos</b> .....	25
<b>3- MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	26
<b>3.1 Delineamento da Pesquisa</b> .....	26
<b>3.2 Local de Estudo</b> .....	26
<b>3.3 Casuística</b> .....	26
3.3.1 Grupo INN/Sepse.....	27
3.3.2 Grupo Controle.....	27
<b>3.4 Aspectos éticos</b> .....	27
<b>3.5 Métodos</b> .....	27
3.5.1. Obtenção de dados.....	27
3.5.2. Critérios diagnósticos para Infecção Neonatal, Seps e Injúria Renal Aguda	28
3.5.3. Amostras biológicas.....	29
<b>3.6 Determinação da creatinina urinária.</b> .....	29
<b>3.7 Quantificação de uCysC e uNGAL.</b> .....	29
<b>3.8 Análise estatística</b> .....	31
<b>4- RESULTADOS</b> .....	33
<b>5- DISCUSSÃO</b> .....	48
<b>6- CONCLUSÃO</b> .....	53
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	54
<b>APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO</b> .....	62
<b>APÊNDICE B – FICHA DE COLETA DE DADOS PRONTUÁRIOS</b> .....	64

## 1 INTRODUÇÃO

### 1.1 Infecções Neonatais

A infecção é considerada uma das principais condições responsáveis por óbitos neonatais no Brasil, juntamente com o parto prematuro, baixo peso ao nascer, malformações congênitas e asfixia perinatal (FREITAS; VIEGAS; ROMERO, 2021). A infecção neonatal (INN) é uma das principais causas de internação nas unidades de terapia intensivas neonatais (nUTI), onde a maioria dessas contaminações são de origem materna, assim como a sepse (FREITAS; VIEGAS; ROMERO, 2021).

Em relação a epidemiologia das infecções neonatais o estudo de Laranjeira e colaboradores (2018), demonstram a incidência dos casos de INN, destacando que 74% apresentaram esta condição, onde 64% foram predominantemente infecções precoces decorrentes das características maternas e perinatais. Já 36% dos casos foram de infecção neonatal tardia relacionadas com o período de internação hospitalar e intervenções médicas.

Feitosa e colaboradores (2021), retratam que entre maio e dezembro de 2019 foram registradas 57 internações na nUTI onde 54,4% desta população apresentaram diagnóstico para sepse neonatal. Este fato também foi observado do estado da Bahia por (OLIVA-COSTA, (2020), onde 50,6% das internações estavam relacionadas com INN. A sepse pode levar ao óbito de recém nascidos este desfecho foi observado no estudo de Aguiar e colaboradores (2021), realizado entre 2014 e 2019 e contou com 1114 óbitos neonatais por sepse, retratando a incidência da sepse neonatal 1,09 óbitos por cada 1000 nascidos vivos.

A sepse pode ser definida como uma disfunção orgânica que leva ao risco de óbito em decorrência de uma resposta desregulada do hospedeiro a uma infecção, podendo ser decorrente de infecções por diferentes microrganismos como bactérias, vírus e fungos (SINGER et al., 2016; THOMPSON; VENKATESH; FINFER, 2019).

Ao ocorrer a instalação pelos microrganismos na INN a sepse gera uma resposta no hospedeiro, ativando o sistema imune inato, composto por várias células de defesa como macrófagos, monócitos, neutrófilos e células *natural killer*. A resposta imune ocorre através da ligação de padrões moleculares ligados a patógenos (PAMPs), que reconhecem receptores nessas células (FAIX, 2013; GYAWALI; RAMAKRISHNA; DHAMOON, 2019).

Na sepse os padrões moleculares associados a danos (DAMPs) também estão relacionados com essa interação, que podem ser material intracelular e moléculas de células mortas ou danificadas. Os mesmos se ligam a receptores específicos presentes em monócitos e macrófagos como: receptores *toll-like* (TLRs), leptina C, receptores NOD (oligomerização de ligação a nucleotídeos) e receptores do tipo RIG-1 (Ácido retinóico induzido). Isto resulta na ativação da transdução de sinais, levando a transcrição de citocinas pró-inflamatórias como TNF $\alpha$ , IL-1 e IL-6 (GYAWALI; RAMAKRISHNA; DHAMOON, 2019).

As citocinas pró-inflamatórias originadas na sepse promovem o recrutamento de leucócitos, ativação do complemento, adesão endotelial, produção de quimiocinas e fator tecidual. A exacerbação do sistema imune, que ocorre na sepse resulta em danos como morte de células e tecidos do hospedeiro acometido pela sepse (FAIX, 2013).

O diagnóstico da sepse é realizado por meio das manifestações clínicas como a instabilidade térmica, complicações respiratórias, convulsões, letargia, alterações gastrointestinais e icterícia. Já na abordagem laboratorial, a hemocultura é o padrão ouro para o diagnóstico da sepse, podendo ser realizado o diagnóstico a partir de amostras biológicas como líquido, realização de urocultura, cultura de aspirado traqueal. Exames complementares como hemograma, VHS (Velocidade de hemossedimentação) e a proteína C reativa também são indicados (SILVEIRA, PROCIANOY, 2012).

A sepse causa disfunção em diversos tecidos e órgãos como no coração, gerando a cardiomiopatia séptica. O endotélio sofre alterações significativas, desde o desequilíbrio de sua função como barreira, vasodilatação, elevação dos leucócitos, adesão e formação de um estado pró-coagulante. Nos rins ocasiona alteração na perfusão renal diminuindo-a, necrose tubular aguda e defeitos na microvasculatura e nos túbulos, produzindo diversos graus de IRA (WENTOWSKI; MEWADA; NIELSEN, 2019).

É destacado como fatores de risco para sepse como a prematuridade, a quebra das barreiras naturais do organismo humano como lesões na mucosa e na pele, realização de procedimentos invasivos, cateteres venosos, ventilação mecânica, medicações, uso prolongado de antibióticos de forma empírica, uso de nutrição parenteral prolongada, malformações e APGAR 5º minuto menor que 7 (OLIVEIRA et al., 2016).

A sepse neonatal é caracterizada por uma síndrome clínica com alterações hemodinâmicas e alterações clínicas decorrente da presença de patógenos destacando bactérias, vírus e fungos, em fluidos que são geralmente estéreis como o sangue e o líquido (LING et al., 2018). São fatores de risco para o desenvolvimento de sepse neonatal: a infecção por *Streptococcus agalactiae*, ruptura de membrana amniótica por mais de 18 horas e corioamnionite aumentam a probabilidade da instalação e um agente infeccioso (BAKER; BYINGTON; POLIN, 2011; JACKSON et al., 2012).

De acordo com Stoll e colaboradores (2011), quando manifestada a sepse até às 72 horas de vida é considerada uma infecção precoce, e após esse período é caracterizado como tardia, pois foi adquirida após o nascimento, onde os agentes infecciosos se diferem na sepse neonatal precoce da tardia.

Segundo Romaine e colaboradores (2016), são fatores de risco para o desenvolvimento de sepse neonatal tardia a prematuridade, devido maior produção de citocinas pró-inflamatórias, diminuição da imunidade mediada por células, menor ativação de células *natural killer*, diminuição da transferência de imunoglobulinas maternas e níveis diminuídos de complemento. Quebras das barreiras naturais como lesões e lacerações tornando-se uma porta de entrada para microrganismos, uso de cateteres, procedimentos invasivos, utilização de bloqueadores H2 e o prolongado uso da antibioticoterapia empírica (CAMACHO-GONZALEZ; SPEARMAN; STOLL, 2013; GREENBERG et al., 2019).

Após a realização da hemocultura e antibiograma nos RNs com INN e sepse deve-se estabelecer uma antibioticoterapia específica. O tratamento na infecção neonatal precoce consiste no uso de ampicilina e a gentamicina para os microrganismos Gram-negativos especialmente a *Escherichia coli*. Caso a identificação do microrganismo não for possível de ser realizada, indica-se utilizar cefepima (PROCIANOY; SILVEIRA, 2019).

Na sepse neonatal tardia pode ocorrer em neonatos que permanecem maiores períodos de tempo internados, assim como os nascidos pré-termo que necessitam de internação prolongada, sendo os agentes etiológicos adquiridos em ambiente hospitalar. Dentre os agentes etiológicos destacam-se as infecções bacterianas pelos microrganismos como o *Staphylococcus coagulase negativa* e a *Escherichia coli*, sendo a infecção por fungos a menos frequente (GREENBERG et al., 2017).

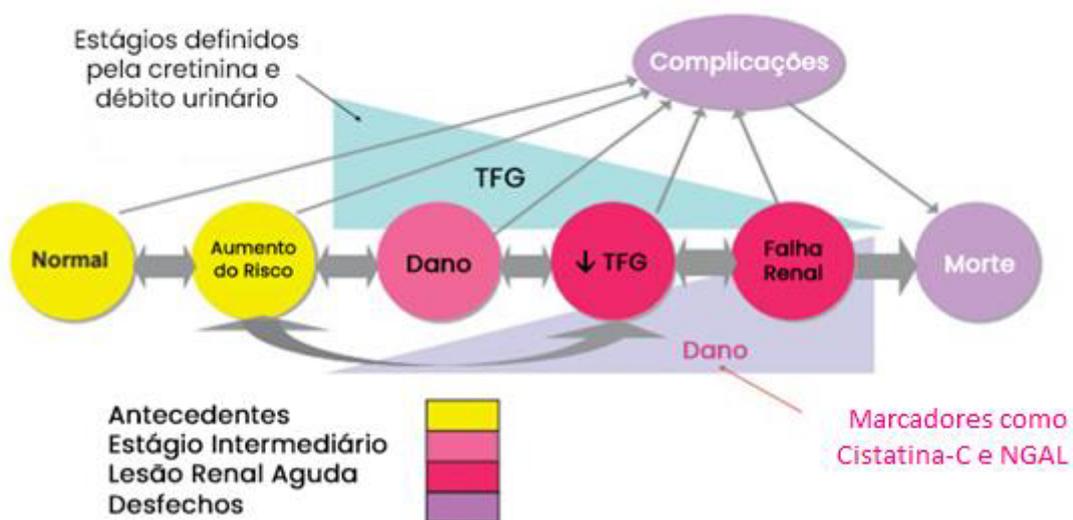
Nas infecções neonatais tardias o esquema terapêutico a ser utilizado é a oxacilina e amicacina, para microrganismos adquiridos no ambiente hospitalar, podendo ser substituído por vancomicina. Quando o agente etiológico não é determinado é necessário mudar o esquema terapêutico para cefepima ((PROCIANOY; SILVEIRA,. 2019; ROMANELLI et al., 2016).

## 1.2- Injúria Renal Aguda

A Injúria Renal Aguda (IRA) é caracterizada pela redução súbita da função renal, causando desde discretas alterações em marcadores bioquímicos convencionais que são tardios, até mesmo levar a uma falência renal, com necessidade de suporte renal artificial (SRA). Trata-se de uma condição grave, de etiologia multifatorial e com mortalidade variável, podendo chegar a mais de 60% em pacientes submetidos à diálise (CLETO-YAMANE et al., 2019).

Segundo Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO), 2012, a IRA pode ser melhor compreendida por meio do seu modelo conceitual, onde o rim em estado normal pode sofrer aumento de risco para danos, podendo levar a diminuição da Taxa de Filtração Glomerular (TGF), como consequente falência renal e morte (Figura 1).

Figura 1: Modelo conceitual de Injúria Renal Aguda.



Fonte: Adaptado de KIDNEY DISEASE IMPROVING GLOBAL OUTCOMES, 2012.

Legenda: TGF: Taxa de Filtração Glomerular; NGAL: Lipocalina associada a Gelatinase Neutrofílica.

Devido as alterações nos marcadores bioquímicos convencionais de IRA serem tardios os médicos são prejudicados na tomada de decisões nas unidades de terapia intensiva (UTIs), pois o desenvolvimento de IRA é observado, quando já há instaurado um comprometimento renal. Torna-se necessário o ajuste de dose de medicações nefrotóxicas, reanimação volêmica e instituição de diálise. Esses procedimentos, caso aplicados em tempo hábil poderiam desenvolver uma resposta positiva nos pacientes levando a uma boa evolução (FARIAS et al., 2017).

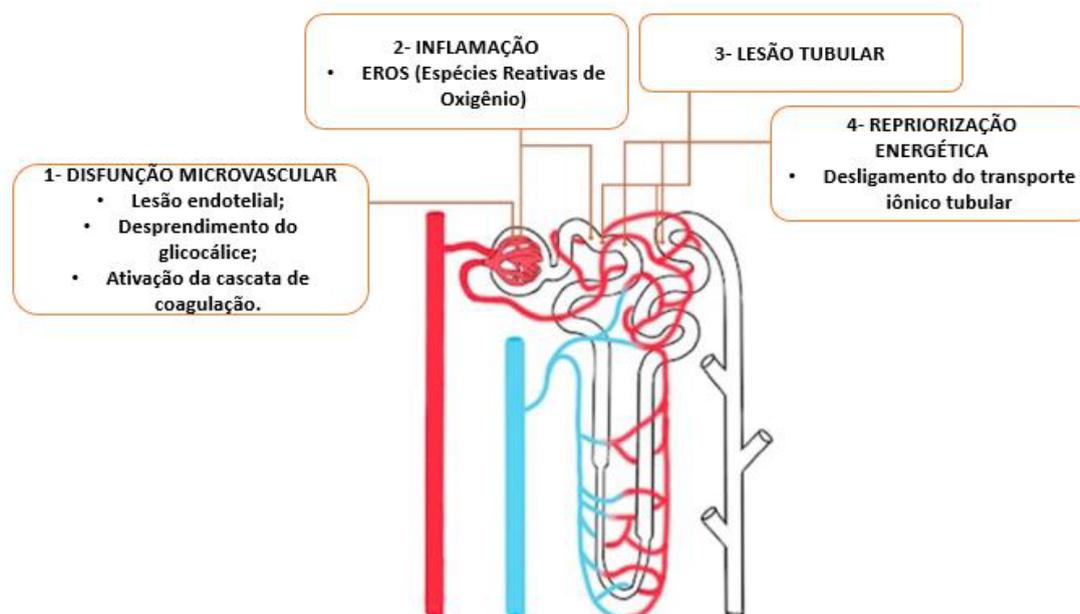
Quando se trata de pacientes prematuros, a detecção precoce de IRA é ainda mais importante, visto que o nascimento prematuro interrompe o desenvolvimento e maturação dos rins durante um período crítico de crescimento. O terceiro trimestre da gravidez é o período mais ativo da nefrogênese fetal, durante o qual mais de 60% dos néfrons são formados. A interrupção desse processo resulta em uma quantidade reduzida de néfrons, que perdura toda a vida e tem sido associado ao desenvolvimento de hipertensão e doença renal progressiva (CRUMP et al., 2019).

Além disso, as taxas de creatinina sérica em recém-nascidos prematuros variam muito, refletindo os níveis maternos ainda nos dois primeiros dias de vida. Nos recém-nascidos a termo, a Taxa de Filtração Glomerular aumenta rapidamente e a concentração de creatinina vai diminuindo até atingir uma estabilidade por volta de duas semanas de vida (LI et al., 2012).

A IRA vem sendo atribuída à redução da TFG e à morte de células epiteliais tubulares secundárias ou necrose tubular aguda. A IRA secundária a sepse é comum a ocorrência de hipoperfusão e choque, onde a lesão gerada pela isquemia leva a morte celular. É retratado que existem múltiplos mecanismos na patogênese da IRA induzida pela sepse, no entanto pouco existe na literatura estudos sobre os mecanismos envolvidos nesse processo (PEERAPORNATANA et al., 2019).

Dentre os principais mecanismos citados destacam-se a disfunção microvascular como lesão endotelial, desprendimento do glicocálice e ativação da cascata de coagulação. Na inflamação a produção de Espécies Reativas de Oxigênio (EROs). Pode ocorrer também a lesão tubular e uma mudança na programação metabólica que leva ao desligamento do transporte iônico tubular (Figura 2).

**Figura 2: Modelo conceitual dos alvos da Lesão Renal Aguda induzida pela seps**



Fonte: Adaptado de Peerapornratama (2019).

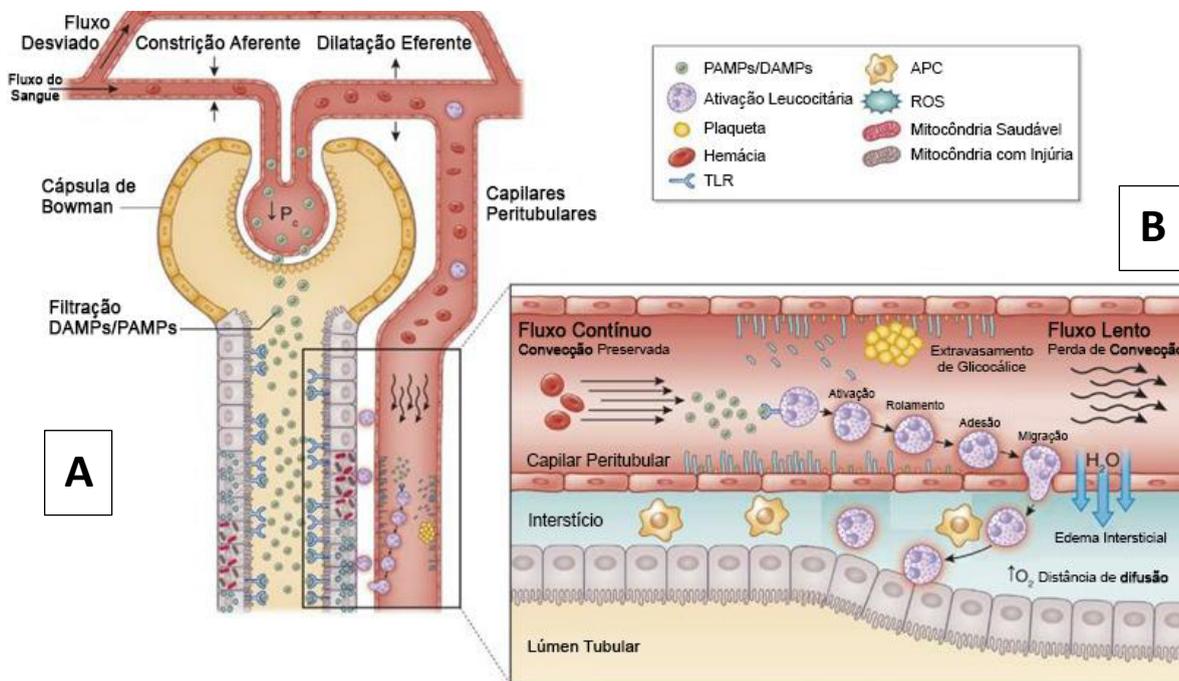
Legenda: 1- Disfunção Microvascular. 2- Inflamação. 3- Lesão Tubular. 4- Repriorização Energética.

Devido a seps ocorre um processo inflamatório que é a principal forma de defesa do organismo humano contra microrganismos patogênicos que gera uma resposta descontrolada no organismo, leva a alterações renais. Durante alterações inflamatórias e microvasculares ocorre liberação de mediadores inflamatórios como PAMPs e DAMPs no sistema intravascular os quais ligam-se a seus receptores liberando substâncias pró-inflamatórias. As células tubulares renais expressam esses receptores Toll-like (TLR2 e TLR4), que quando ativados pelos PAMPs e DAMPs geram níveis aumentados de Espécies Reativas de Oxigênio (EROS), assim aumentando o estresse oxidativo, gerando dano mitocondrial e acúmulo de monócitos nos glomérulos e na área peritubular (Figura 3) (Peerapornratana et al., 2019).

A TGF está associada ao fluxo sanguíneo glomerular e a pressão intraglomerular, onde a diminuição das mesmas leva a diminuição da produção de urina. Os PAMPs e DAMPs são liberados após a infestação dos patógenos ligando-se aos receptores Toll (TLRs), que são expressos na superfície das células imunes. Isto resulta na cascata de sinais levando a produção de citocinas inflamatórias e produção de EROS, estresse oxidativo e ativação endotelial (Figura 3 - A). A ativação endotelial leva ao rolamento e adesão de leucócitos e plaquetas promovendo a formação de trombos, aumento da permeabilidade vascular, vazamentos, edema intersticial e aumentado a

distância de difusão de oxigênio para as Células Epiteliais Tubulares (TECs). PAMPs e DAMPs podem afetar as TECs levando a produção de EROS, estresse oxidativo e dano mitocondrial (Figura 3 – B) (PEERAPORN RATANA et al., 2019).

**Figura 3: Alterações inflamatórias e microvasculares nos processos infecciosos.**

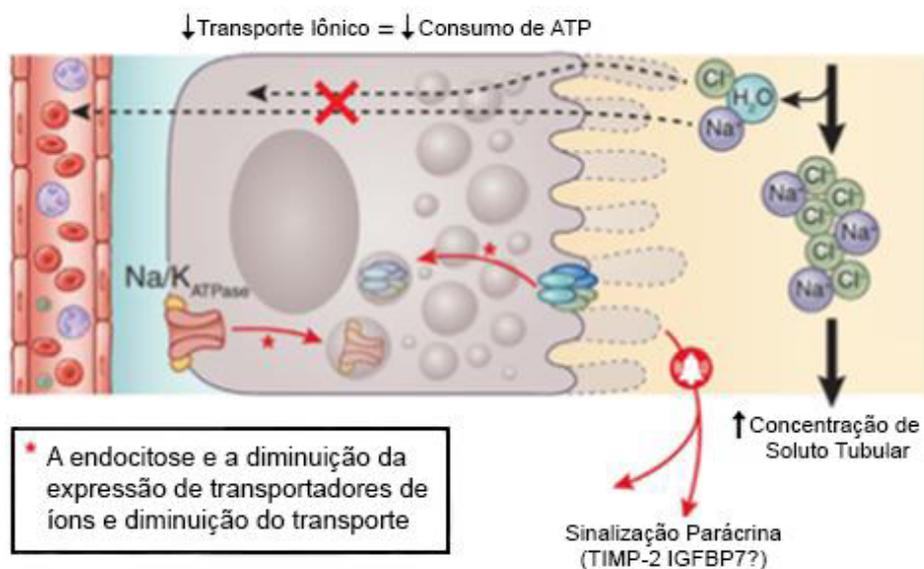


Fonte: Adaptado de Peerapornratana et al., 2019.

Legenda: Figura A: Filtração glomerular; Ligação dos PAMPs/DAMPs aos receptores presentes nas células epiteliais tubulares. Figura B: Recrutamento leucocitário: Ativação, Rolamento, Adesão, Migração para o tecido (Cerne do Processo Inflamatório). PAMPs: Padrões Moleculares Associados a Patógenos; DAMPs: Padrões moleculares associados a danos; TLR: Receptores do tipo Toll; APC: Células apresentadoras de antígenos; ROS: Espécies Reativas de Oxigênio.

Durante a IRA nos RNs com sepse, ocorre uma repriorização de energia para as atividades metabólicas vitais priorizando a função celular denominada de repriorização do consumo energético (Figura 4). As células epiteliais tubulares buscam poupar energia, incluindo síntese protéica e transporte de íons. A diminuição do transporte iônico leva a um menor consumo de ATP o que leva a uma maior concentração de soluto tubular (PEERAPORN RATANA et al., 2019).

**Figura 4: Repriorização do consumo energético na Injúria Renal Aguda.**



Fonte: Adaptado de Peerapornratana et al., 2019.

Legenda: Formação do soluto tubular (elevação) devido ao menor transporte iônico e menor consumo de ATP. Na/K ATPase: Bomba de sódio e potássio; TIMP-2 Inibidor Tecidual de Metaloproteínas 2; IGFBP7 Proteína de Ligação ao fator de crescimento semelhante a insulina 7.

Na última década, a fim de padronizar o diagnóstico da IRA, foram criadas as classificações RIFLE, AKIN e KDIGO, todas tendo em comum os critérios de determinação da creatinina sérica e diurese (FARIAS et al., 2017; LEVI et al., 2013; SOUZA et al., 2014). Em um estudo de Levi e colaboradores (2013), no qual se avaliou as classificações RIFLE, AKIN e KDIGO quanto à capacidade de predição e a mortalidade em pacientes graves, concluiu-se que tais escores apresentaram-se como bons preditores, não havendo diferença da capacidade de predição de óbito entre eles.

Atualmente o método utilizado para avaliar a IRA é KDIGO (Quadro 1), que é baseado no aumento de creatinina sérica em  $\geq 0,3$ mg/dl dentro de 48 horas, ou o aumento da creatinina sérica em até 1,5 vezes a linha de base, que se sabe ou presume-se que tenha ocorrido nos últimos 7 dias, ou volume de urina de 0,5 ml/kg/h por 6 horas. (KDIGO, 2012)

**Quadro 1: Estadiamento da Injúria Renal Aguda segundo KDIGO.**

Estágio	Creatinina Sérica	Fluxo urinário
1	$\geq 0,3$ mg/dl ou 1.5–1.9 vezes o valor basal	$\leq 0.5$ ml/kg/h para 6-12 horas
2	2.0–2.9 vezes o valor basal	$< 0.5$ ml/kg/h para $\geq 12$ horas
3	3.0 vezes o valor basal ou aumento da creatinina sérica para $\geq 4.0$ mg/dl, ou início de terapia de substituição renal ou em pacientes $< 18$ anos, diminua a TFG para $< 35$ ml/min por $1,73m^2$ .	$< 0.3$ ml/kg/h para $\geq 24$ horas ou Anúria para $\geq 12$ horas.

(KDIGO, 2012)

A partir de 2013 houve a implementação do KDIGO modificado (Quadro 2), com a finalidade de aprimorar o diagnóstico da IRA em RN. Seu estadiamento vai do estágio 0 sem alterações ou aumento  $< 0,3$  de creatinina sérica, Estágio 1:  $\geq 0,3$  mg/dl em 48h ou  $\geq 1,5-1,9$  vezes do valor de referência  $\leq$  que 7 dias, Estágio 2:  $\geq 2-2,9$  vezes que a referência e Estágio 3: 3 vezes o valor de referência da creatinina  $\geq 2,5$  mg/dl, sendo necessário utilização de diálise (ALCONCHER et al., 2020).

**Quadro 2: Critérios Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) modificado para neonatos.**

Estágio	Creatinina Sérica	Volume urinário
0	Nenhuma alteração ou aumento $< 0,3$ mg/dl	$\geq 0,5$ ml/kg/h
1	$\geq 0,3$ mg/dl em 48h ou $\geq 1.5-1.9$ vezes o valor de referência $\leq 7$ dias	$< 0.5$ ml/kg/h para 6-12 horas
2	$\geq 2.0-2.9$ vezes o valor de referência	$< 0.5$ ml/kg/h para $\geq 12$ horas
3	3.0 vezes o valor basal ou aumento da creatinina sérica para $\geq 2.5$ mg/dl, ou requerimento de diálise	$< 0.3$ ml/kg/h para $\geq 24$ horas ou Anúria por $\geq 12$ horas.

Entretanto, para fins de diagnóstico de IRA, tais classificações ainda mostram-se problemáticas, visto serem baseados na alteração da creatinina sérica e da diurese, ambos marcadores tardios de comprometimento renal. Sabe-se que a concentração de creatinina pode não se alterar até que tenha havido perda de 25% a 50% da função renal. Somado a isso, outros fatores influenciam de forma substancial os valores de creatinina sérica, como métodos de aferição, uso de medicamentos, massa

corpórea, e o próprio volume de distribuição alterado em pacientes críticos como RNs prematuros (FREIRE et al., 2010).

A prematuridade é um fator crítico para o desenvolvimento de IRA. Os RNs prematuros são aqueles nascidos pré-termos, ou seja, antes do tempo normal de gestação e são classificados de acordo com a semana gestacional de seu nascimento. A neonatologia classifica os RNs prematuros em pré-termo aquele nascido menor que 37 semanas, pré-termo tardio com 34 semanas a 36 semanas e 6 dias. Os pré-termos moderados são aqueles nascidos com 32 semanas a 33 semanas e 6 dias, os muito pré-termos são os que nasceram com 28 semanas de gestação a 31 semanas e seis dias, já os pré-termos extremos são que apresentaram período gestacional menor que 28 semanas (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2017).

A prematuridade está relacionada a diversos fatores etiológicos, como falta do acompanhamento pré-natal, utilização de drogas lícitas e ilícitas, doenças hipertensiva específica da gestação e anomalias congênitas no feto, tratando-se de uma síndrome complexa, que representa uma das principais causas de mortalidade neonatal no Brasil. Os neonatos estão expostos a um maior risco de sequelas, que aumenta com a redução da idade gestacional. É sabido que complicações clínicas do recém-nascido pré-termo, além de resultar em reinternações, podem ocasionar atraso no desenvolvimento neuronal e conseqüentemente mais exposto a danos renais, aumentando os riscos de mortalidade (VIANA; ANDRADE; LOPES, 2014).

### **1.3- Biomarcadores convencionais de Dano Renal**

A creatinina é um derivado do metabolismo da creatina muscular, sendo sua produção diretamente proporcional a massa muscular, seus níveis são mais elevados no sexo masculino que no sexo feminino, onde sua faixa de normalidade varia entre 0,6 a 1,3mg/dl. A mesma é amplamente utilizada para avaliação da TGF na clínica médica, sendo realizada a dosagem de creatinina sérica ou plasmática. Seu uso é baseado no fator de que a depuração de creatinina tem boa relação com a determinação de TGF pela inulina, a excreção da creatinina é geralmente constante durante o dia e a técnica para sua detecção é relativamente simples e reproduzível. Apesar da sua ampla utilização sua alteração só ocorre com perda de 25 a 50% da função renal, além da creatinina refletir os níveis da mãe nos 2 primeiros dias de vida do RN (KRZYZANSKI et al., 2021).

A ureia por muito tempo foi utilizada para quantificar a funcionalidade do rim, porém não apresenta adequabilidade, pois não é produzida constantemente durante o dia e seus níveis são influenciados por dietas proteicas. Além disso pode ser alterada por sangramento gastrointestinal e a utilização de alguns medicamentos como os corticoides, pode ocorrer sua diminuição em pacientes com insuficiência hepática e desnutrição. A ureia é parcialmente reabsorvida no durante a filtração glomerular, portanto não utilizada para estimar a TFG (DUSSE et al., 2016).

A proteinúria é avaliada pela detecção de proteínas de baixo peso molecular inferiores a 60kDa que são livremente filtradas pelo glomérulo e reabsorvidas por meio do túbulo proximal. O aumento das quantidades de proteínas na filtração glomerular e a diminuição da reabsorção tubular levam a proteinúria. É caracterizada pela perda de proteínas como albumina, antitrombina, transferrina, pré-albumina,  $\alpha$ 1-glicoproteínas ácida e  $\alpha$ 1-antitripsina. Com o aumento do dano renal proteínas de tamanho maior também serão perdidas na urina. É sabido que a proteinúria neonatal está relacionada a processos infecciosos (HAMEL et al., 2017).

A albuminúria e microalbuminúria são caracterizadas pela presença de albumina em uma amostra de urina recente e de 24 horas. A albumina é a principal proteína envolvida em danos renais. A sua elevação pode estar relacionada com o desenvolvimento de Doença Renal Crônica (DRC). Além de que algumas classificações recomendam a avaliação renal por meio da albuminúria e TFG (KDIGO, 2013).

#### **1.4- Biomarcadores Não-Convencionais de IRA**

Diversos biomarcadores vem sendo estudados afim de diagnosticar precocemente a IRA e permitir intervenções clínicas de forma a melhorar os desfechos desses RNs. Esses biomarcadores podem ser classificados como marcadores inflamatórios como: Lipocalina associada à gelatinase neutrofílica (NGAL), interleucina-6 (IL-6) e interleucina-18(IL-18) . Marcadores de dano celular, como a molécula de lesão renal-1 (KIM-1) e proteína de ligação de ácido graxo tipo L (L-FABP). Marcadores de parada do ciclo celular destacando o inibidor de tecido de metaloproteínas-2 (TIMP-2) e proteína 7 de ligação ao fator de crescimento semelhante a insulina (IGFB7). Além destes retratados anteriormente vale salientar o uso do Syndecan-1, Nefrina e Cistatina C (Cys-C) ( BARBOSA et al., 2022).

### 1.4.1 - Cistatina C (Cys-C)

A cistatina C é uma proteína que vem apresentando bom potencial de marcador endógeno da TGF. Vem sendo estudada por ser um promissor biomarcador de dano renal podendo substituir a creatinina. A cistatina C é uma molécula que atua na inibição de proteinases de baixo peso molecular 13,3 kDa, sendo produzida por todas as células nucleadas, além de que seus níveis plasmáticos não são interferidos pela massa muscular como a creatinina (LIN et al., 2015).

A Cys-C é filtrada livremente pelo glomérulo sendo reabsorvida e metabolizada no túbulo proximal dos néfrons, não sendo afetada pela alimentação e processos inflamatórios. É um bom marcador de função glomerular, por conta de sua meia vida curta e baixo volume de distribuição. Seu aumento está relacionado diretamente com a diminuição da TGF, principalmente na faixa em que a creatinina não é detectável precocemente logo podendo auxiliar no diagnóstico de doenças renais (LIN et al., 2015).

A Cistatina C é uma proteína que na fisiologia urinária não é encontrada em quantidades significativas, o aumento de sua concentração na urina pode se relacionar com algum comprometimento tubular renal, sendo filtrada livremente pelo rim e foi proposta como um biomarcador para a taxa de filtração glomerular em crianças e adultos (LI et al., 2012).

No estudo de Sarafidis e colaboradores (2012), foi possível observar que em neonatos que apresentaram um quadro de asfixia perinatal os níveis de Cistatina C (Cys-C) aumentaram em relação aos RNs que não desenvolveram o quadro. Fato que pode associar-se ao dano renal glomerular. Além disso também apresentaram níveis de uCysC elevado indicando lesão tubular aguda, mostrando que os níveis de Cys-C tanto séricos quanto urinários apresentam significância clínica como preditores de IRA.

A CysC tem como vantagem ser completamente reabsorvida, sem ser secretada, não apresentando influências de variáveis como sexo, idade, raça e massa muscular. Como desvantagem, apresenta o fato de que não tem especificidade para diferenciar IRA de DRC. Há um atraso no aumento dos seus níveis, além de ser considerada um marcador de TGF em vez de biomarcador específico de IRA (BARBOSA, 2021).

#### 1.4.2 - Lipocalina associada a Gelatinase Neutrofílica (NGAL)

A Lipocalina associada a gelatinase neutrofílica conhecida, também como NGAL é uma proteína que apresenta tamanho de 25 kD, supõe-se que apresenta um papel na morfogênese dos rins. É uma molécula produzida a partir de células do túbulo contorcido distal devido ao aparecimento de lesões, além de ter papel no sequestro do ferro, que leva a proteção das células epiteliais renais tubulares da morte celular, sendo assim postulado como marcador sensível para IRA baseada no dano celular tubular (Suchojad et., 2015).

O estudo de coorte prospectivo multicêntrico de Nikolas et al. (2012) relatou que NGAL foi mais útil em relação a outros biomarcadores, além de que apresentou predição da gravidade e duração da IRA. Além disso por meio deste biomarcador foi possível prever o início de diálise ou morte durante a hospitalização e sua associação a desfechos hospitalares adversos.

Coca e colaboradores (2014) realizaram um estudo com pacientes com IRA clínica, onde foi possível observar que os tercis mais altos dos picos de NGAL urinários estavam associados a um risco 2 a 3,2 vezes mais de mortalidade.

Nga e colaboradores (2015), realizou uma pesquisa com 168 pacientes sépticos, onde 72% desenvolveram IRA. Foi possível observar que o NGAL urinário esteve elevado em pacientes sépticos, e mais elevados estatisticamente naqueles com sepse e IRA, demonstrando o seu potencial uso como preditor de IRA.

Os níveis de NGAL urinário podem facilitar a previsão de IRA, a gravidade e a previsão de mortalidade (CHEN et al., 2021). NGAL apresenta alta sensibilidade e especificidade para prever a ocorrência de IRA em pacientes sépticos em unidades de terapia intensiva, tornando-se superior a creatinina sérica. Portanto, apresentando valor diagnóstico nesse grupo de estudo (HU et al., 2022).

NGAL é um biomarcador que não é invasivo, é sensível para detecção precoce, realização da estratificação do risco e seu aumento está relacionado diretamente como a gravidade da IRA. Porém seus níveis plasmáticos estão relacionados com a produção por diversos órgãos além dos rins. É visto que pode ser influenciado pela desidratação, dificuldade de coleta sobretudo em neonatos, o excesso de hidratação e a utilização de diuréticos que podem promover a redução dos seus níveis (BARBOSA et al., 2022).

As infecções neonatais incluindo a sepse são frequentes em unidades de terapia intensivas neonatais, e são poucos os estudos relacionados a IRA nesse grupo de estudo. Além disso as limitações da creatinina sérica na avaliação da função renal contribuem para o desenvolvimento de estudos que busquem a identificação de novos biomarcadores para diagnóstico precoce e estadiamento da IRA em recém-nascidos prematuros com infecção neonatal e sepse. O diagnóstico precoce de IRA permitirá a tomada de medidas em tempo hábil, a fim de evitar maiores comprometimentos, reduzindo o tempo de permanência em UTIN e a mortalidade por complicações da função renal. Além de que trará benefícios para o serviço de saúde a fim de diminuir os custos com problemas em saúde.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1. Geral:**

Avaliar os biomarcadores inovadores de dano renal (uNGAL e uCysC) em recém-nascidos prematuros com infecção neonatal e sepse.

### **2.2. Específicos:**

- Determinar o perfil antropométrico, clínico e laboratorial dos RNs e o perfil clínico das mães;
- Avaliar a frequência de IRA pelos critérios do KDIGO neonatal na população de estudo;
- Avaliar os biomarcadores inovadores de dano renal (uNGAL e uCysC) nos recém-nascidos prematuros com INN e sepse e comparar com o grupo controle;
- Associar os biomarcadores (uNGAL e uCysC) com as variáveis presença ou não de IRA, e com o perfil clínico dos neonatos e das mães na população em estudo.

### 3 MATERIAIS E MÉTODOS

#### 3.1 Delineamento da Pesquisa

Foi realizado um estudo transversal, observacional e analítico realizado no período de março de 2020 a novembro de 2022.

#### 3.2 Local de Estudo

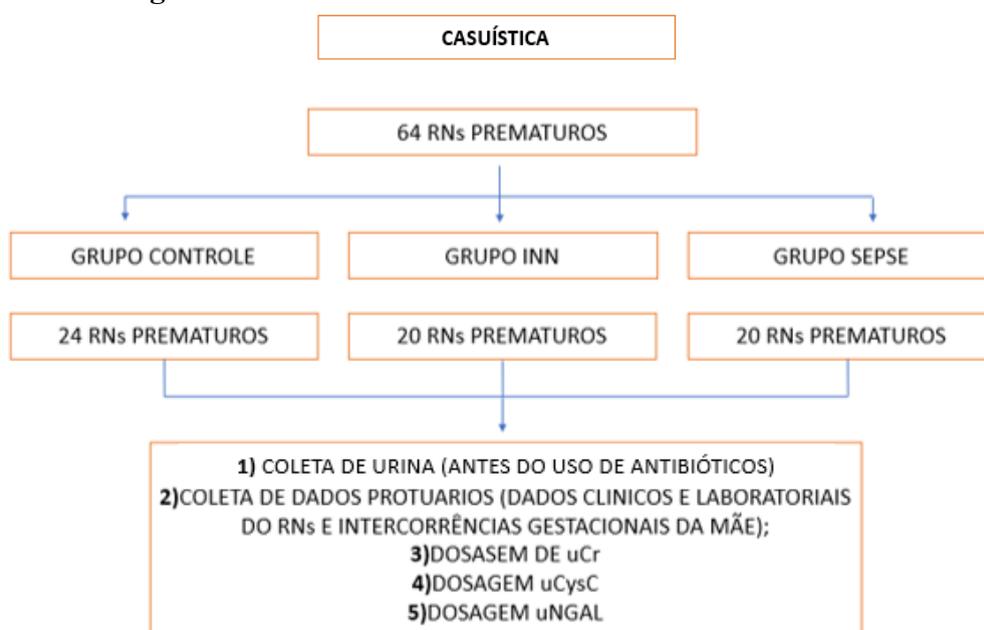
O estudo foi realizado com recém-nascidos prematuros da Maternidade Escola Assis Chateaubriand (MEAC) contemplando pacientes das Unidades de Terapia Intensiva Neonatal (nUTI) 1, 2, 3A e 3B que contém 21 leitos, Unidade intermediária (UCINCO) contendo 30 leitos e Alojamento Conjunto contendo 70 leitos. Este hospital é vinculado à Universidade Federal do Ceará (UFC) e administrado pela Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH). Na MEAC, desenvolvem-se atividades assistenciais de ensino, pesquisa e extensão.

As análises laboratoriais foram realizadas no Laboratório de Pesquisa em Hemoglobinopatias e Genética das Doenças Hematológicas (LPHGDH) e no Laboratório de Pesquisa em Nefrologia e Doenças Tropicais (LPNDT) que está localizado no Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas (DACT) da UFC.

#### 3.3 Casuística

Foram utilizadas amostras de 64 RNs prematuros. Desse total de RNs diagnosticados, foram 20 com infecção neonatal, 20 com sepse neonatal das nUTIN 1, 2 3A e 3B, e 24 das UCINCO 1, 2 e Alojamento Conjunto recém nascidos prematuros saudáveis para ser grupo controle.

**Figura 5- Fluxograma 1 – Casuística**



### **3.3.1 Grupo INN/Sepse**

#### **3.3.1.1 Critérios de Inclusão**

Os critérios de inclusão são recém-nascidos prematuros com diagnóstico clínico e laboratorial de sepse neonatal ou infecção neonatal admitidos nas UCINCO 1, 2 e nUTI 3A e 3B da MEAC.

#### **3.3.1.2 Critérios de Exclusão**

Neonatos nascidos a termo, malformação renal, dados insuficientes no prontuário, transferidos de outros hospitais, recém-nascidos que não forem possíveis coletarem a urina. Além daqueles em que os pais não concordem em participar do estudo.

### **3.3.2 Grupo Controle**

#### **3.3.2.1 Critérios de Inclusão**

Foram inclusos como controle recém-nascidos prematuros sem doença (sadios) das UCINCO 1, 2 e Alojamento conjunto da MEAC.

#### **3.3.2.2 Critérios de Exclusão**

Foram excluídos prematuros que apresentem complicações que possam interferir na função renal como sífilis, distúrbios cardíacos, glomerulonefrite.

### **3.4 Aspectos éticos**

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da MEAC, sob CAAE: 36505620700005050 e número do parecer: 4246808. Os pais dos RNs ou responsáveis que concordaram com sua participação no estudo assinaram o TCLE (Apêndice A).

### **3.5 Métodos**

#### **3.5.1. Obtenção de dados**

Foi realizada a coleta de informações dos RNs a partir de prontuários.

**Foram selecionadas as seguintes variáveis neonatais:**

- Sexo
- Peso de nascimento
- Idade gestacional
- Adequação do peso para a idade gestacional
- Investigação diagnóstica da INN e/ou Sepse
- Grau de prematuridade
- Tempo de permanência hospitalar
- Ventilação mecânica

- Intubação
- Reanimação na sala do parto
- Desconforto respiratório
- Asfixia perinatal
- Asfixia
- Classificação quanto ao KDIGO

**Foram selecionadas as seguintes variáveis maternas:**

- Doença hipertensiva gestacional/pré-eclâmpsia
- Infecção do trato urinário
- Tratamento da ITU
- Tratamento da ITU controlada
- Com CIUR
- Ruptura das membranas ovulares
- Tipo de parto
- Mal formação
- Tempo de internação

### **3.5.2. Critérios diagnósticos para Infecção Neonatal, Seps e Injúria Renal Aguda**

O diagnóstico da infecção neonatal é realizado por sinais como queda do estado geral, hipotermia, hiperglicemia, apneia, resíduo alimentar, além de insuficiência respiratória, choque e sangramento. O hemograma é o exame de triagem sendo o principal exame utilizado para avaliar um quadro infeccioso, onde sua importância se dá pelo seu valor preditivo negativo, por meio do escore de Rodweel que avalia: Leucocitose ou leucopenia, neutrofilia ou neutropenia, elevação dos neutrófilos imaturos, neutrofilia, razão neutrófilos imaturos/segmentados maior que 0,3, alterações degenerativas nos neutrófilos com vacuolização e grânulos tóxicos e a plaquetopenia (BRASIL, 2018).

A seps neonatal clínica (sem confirmação laboratorial), apresenta como critérios pelo menos um dos seguintes sinais e sintomas sem causa conhecida: febre ( $>37,5^{\circ}\text{C}$ ), hipotermia ( $< 36^{\circ}\text{C}$ ), apneia, bradicardia ou sinais de choque. Outros critérios também podem ser avaliados como hemograma com 3 parâmetros alterados, elevação da proteína C reativa, não evidência de infecção em outro sítio e instituição de terapia antimicrobiana para seps pelo médico (BRASIL, 2018).

A abordagem do recém-nascido com suspeita de IRA é por meio da dosagem da creatinina sérica e débito urinário método baseado no KDIGO neonatal. Caso ocorra alterações nesses parâmetros é necessário solicitar sódio, potássio, cálcio, fósforo, cloro,

magnésio, ureia, creatinina, gasometria venosa, albumina e hemograma. Necessário também realizar uma avaliação urinária sendo solicitado sumário de urina, urinocultura, sódio, creatinina e osmolaridade. Além de uma avaliação radiológica como ultrassonografia com doppler renais, raio X de tórax, uretrocistografia miccional e cintilografia (BRASIL, 2021).

### **3.5.3 Amostras biológicas**

Foram coletadas amostras de urina recente por meio de um saco coletor infantil unissex que foi colocado por profissionais adequados (Equipe de Enfermagem), antes da utilização de antimicrobianos. Após o diagnóstico médico, foi realizada a solicitação da coleta de urina para pesquisa, em seguida a equipe do laboratório, foi acionada a mandar o saco coletor com a etiqueta de identificação para as unidades solicitantes. Foi realizada a coleta da urina dos RNs prematuros por volta de 2 mL, sendo encaminhadas ao laboratório onde o pesquisador era acionado para pegar a amostra armazená-la em eppendorff e realizar seu armazenamento no freezer a  $-80^{\circ}\text{C}$ .

### **3.6 Determinação da creatinina urinária.**

Para a dosagem da creatinina urinária foi realizada a centrifugação da amostra, após isso foi realizada a diluição 1:25 da amostra de urina com água destilada. Foi usado o método cinético, onde foi preparado o reagente de trabalho ( 4 partes de tampão com 1 parte de ácido pícrico) e homogeneização. É utilizado 1,0mL de reagente de trabalho e 0,1 de amostra. O resultado das absorbâncias deve ser multiplicado por 25. Foi utilizado o kit da Interkit®. Essa dosagem foi utilizada para ajuste dos biomarcadores pelo valor da creatinina urinária.

### **3.7 Quantificação de uCysC e uNGAL.**

Os biomarcadores foram quantificados usando kits de ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA) da marca R&D Systems ® (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA). Os níveis uCysC (Duoset, R&D Systems) e uNGAL (DY1757-Duoset, R&D Systems), foram quantificados por meio da técnica ELISA do tipo sanduíche.

De forma resumida, essa técnica consiste em uma placa com 96 poços (UltraCruz ®ELISA Plate) que foram revestidas para capturar especificamente

anticorpos anti-biomarcadores humanos (ou seja, adição e ligação do anticorpo primário à placa), seguida por adição das amostras biológicas processadas (soro ou urina) e ligação dos biomarcadores humanos; posteriormente, ocorre a adição e ligação do anticorpo secundário (anticorpos de detecção biotinilados com epítopos de biomarcadores humanos fixados por anticorpos de captura), formando o “sanduíche” anticorpo- biomarcador – anticorpo.

Logo após, tem-se a conjugação de estreptavidina-peroxidase de rábano com biotina dos anticorpos biotinilados imobilizados previamente; e quantificação do complexo imobilizado (anticorpo primário – biomarcador - anticorpo secundário – biotina – estreptavidina – peroxidase) monitorando a atividade da peroxidase na presença do substrato cromógeno 3,3',5,5'-tetra-metilbenzidina (TMB ELISA *substrate-High Sensitivity*, Abcam®, Cambridge, MA). Então, a intensidade da cor gerada pela enzima é medida usando um espectrofotômetro a 450 nm, com filtro de 570 nm. O aumento dos valores de absorvância é diretamente proporcional à concentração dos biomarcadores dosados. A figura abaixo mostra resumidamente a técnica do ELISA sanduíche.

Figura 6 - Fluxograma 2 – Etapas quantificação dos biomarcadores uCysC e uNGAL pelo método de ELISA sanduíche.



Fonte: Adaptado de MENEZES, 2017

### 3.8 Análise estatística

As variáveis categóricas foram apresentadas como contagens e frequência relativa em porcentagem. Para avaliar a associação entre variáveis categóricas foram usados os testes de qui-quadrado e exato de Fisher, conforme frequências esperadas. As variáveis contínuas foram avaliadas primeiramente quanto a normalidade, usando teste de normalidade de Shapiro-Wilk, bem como analisando gráficos Q-Q, histogramas e medidas de dispersão. Variáveis consideradas normais foram apresentadas como média  $\pm$  desvio e não normais como mediana e amplitude interquartil.

Para variáveis contínuas normais, as comparações entre três grupos (Controle, INN e Sepse) foi através do teste one-way ANOVA, e para as comparações múltiplas

entre os grupos em casos significativos ( $p < 0,05$ ) foi usado o pós-teste de Tukey. Para variáveis contínuas não normais, foi usado o teste de Kruskal-Wallis com pós-teste de Dunn. A significância estatística foi considerada quando  $p < 0,05$ . Os dados foram analisados pelo software IBM SPSS Statistics para Macintosh (Versão 23.0. Armonk, NY: IBM Corp).

#### 4- RESULTADOS

Um total dentre os 64 RNs prematuros foram avaliados sendo 20(31,2%) com diagnóstico de INN, 20(31,2%) com Seps e 24 (37,5%) RNS prematuros sem doença considerados como do grupo controle. Um total de 47(73,4%) dos RNs foi do sexo masculino e o peso médio foi de 1906 g  $\pm$  766. Em relação a classificação PESO/IG 46(71,9%) apresentavam-se apropriados para idade gestacional e 33(51,6%) apresentou prematuridade tardia. Via de parto mais comum nesses RNs foi o parto por via cesárea 45 (70,3%) (Tabela 1).

Em relação a asfixia/anóxia perinatal 58 (90,6%) não apresentou o mesmo, porém 37 (57,8%) apresentaram desconforto respiratório/SRD. Baseado no tempo de internação hospitalar 33(51,6%), apresentaram maior tempo de internação hospitalar > 30 dias. Dentre os RNs estudados 11 (17,2%) apresentaram Lesão Renal Aguda pelo KDIGO neonatal baseado na creatinina sérica (Tabela 1)

Tabela 1. Perfil antropométrico e clínico dos RNs prematuros com INN, seps e controle (n=64).

<b>VARIÁVEIS</b>	<b>Grupo total (n=64)</b>
<b>PESO AO NASCIMENTO (g)</b>	1906 $\pm$ 766
<b>SEXO</b>	
Feminino	17 (26,6%)
Masculino	47 (73,4%)
<b>CLASSIFICAÇÃO PESO/IG</b>	
AIG	46 (71,9%)
GIG	1 (1,6%)
PIG	17 (26,6%)
<b>GRAU DE PREMATURIDADE</b>	
EXTREMA	14 (21,9%)
MODERADA	15 (23,4%)
TARDIA	33 (51,6%)
Sem Registro	2. (3,1%) 3.

**VIA DE PARTO**

CES	45 (70,3%)
-----	------------

VAG	19 (29,7%)
-----	------------

**ASFIXIA/ANÓXIA PERINATAL**

Não	58 (90,6%)
-----	------------

Sim	6 (9,4%)
-----	----------

**DESCONFORTO RESPIRATÓRIO/SDR**

Não	27 (42,2%)
-----	------------

Sim	37 (57,8%)
-----	------------

**Internação>30dias**

Até 30 dias	31 (48,4%)
-------------	------------

> 30 dias	33 (51,6%)
-----------	------------

**IRA pelo nKDIGO**

Não	53 (82,8%)
-----	------------

Sim	11 (17,2%)
-----	------------

---

Legenda: Dados categóricos expressos como contagem absoluta e porcentagens entre parêntesis. Dados quantitativos expressos como média  $\pm$  desvio padrão. AIG: Adequado para idade gestacional; PIG: Pequeno para idade gestacional; GIG: Grande para idade gestacional; CES: Cesariana; VAG: Vaginal; INN: Infecção Neonatal; IG: Idade Gestacional; SDR: Síndrome do Desconforto Respiratório; IRA: Injúria Renal Aguda; nKDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes neonatal

Fonte: Próprio autor

Em relação as intercorrências gestacionais, foi possível observar que 30(46,9%) das mães apresentaram Doença Hipertensiva Gestacional/Pré-Eclâmpsia/HAS. A maioria não apresentou infecção do trato urinário, onde 25(39,1%) apresentaram ITU. 25(39,1%) das mães apresentaram a confirmação do tratamento para ITU, Sendo que 23(35,9%) apresentaram controle da ITU. Nenhuma das mães apresentou CIUR e 52 (81,2%) não apresentou ruptura prematura das membranas (Tabela 2).

Tabela 2. Características clínicas das mães dos RNs prematuros com INN, sepse e controle (n=64).

	<b>Grupo total (n=64)</b>
<b>MÃE C/ DHEG/PRÉ-ECLÂMPSIA/HAS</b>	
Não	34 (53,1%)
Sim	30 (46,9%)
<b>MÃE C/ ITU</b>	
Não	39 (60,9%)
Sim	25 (39,1%)
<b>MÃE/ITU-TRATAMENTO</b>	
Não	0 (0%)
Sim	25 (39,1%)
Sem Registro	39 (60,9%)
<b>MÃE/ITU-TRATAMENTO C/ CONTROLE</b>	
Não	0 (0%)
Sim	23 (35,9%)
Sem Registro	41 (64,1%)
<b>MÃE/ITU-TRATAMENTO MANUAL</b>	
Não	1 (1,6%)
Sim	0 (0%)
Sem Registro	63 (98,4%)
<b>MÃE C/ CIUR</b>	
Não	64 (100%)
<b>MÃE C/ RUPTURA PREMATURA DAS MEMBRANAS</b>	
Não	52 (81,2%)
Sim	12 (18,8%)

Legenda :Dados categóricos expressos como contagem absoluta e porcentagens entre parêntesis. DHEG: Doença Hipertensiva Específica da Gestação; ITU: Infecção do Trato Urinário; CIUR: Restrição do crescimento intrauterino; HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica

Fonte: Próprio autor

Em relação do peso ao nascer foi possível observar que houve diferença significativa ( $p=0,001$ ) entre o peso ao nascimento entre os grupos INN com sepse,  $1483g \pm 604$  e  $1816g \pm 897$ , respectivamente. Em relação ao sexo não houve diferença significativa entre os grupos (Tabela 1 ).

O grau de prematuridade apresentou significância estatística quando relacionado com o INN/SEPSE, ( $p=0,007$ ) onde foi possível observar que a maioria do RNs do grupo controle apresentaram prematuridade tardia. As variáveis como classificação PESO/IG ( $p=0,350$ ), via de parto( $p=0,785$ ), asfixia/anóxia perinatal ( $p=0,976$ ) também não apresentaram significância estatísticas quando comparadas aos grupos INN/SEPSE.

Em relação ao tempo de internação e os grupos INN/SEPSE foi possível observar que o grupo INN apresentou 12(60%) e o grupo sepse 14(70%) apresentaram tempo de internação superior a 30 dias, onde obteve significância estatística nessa relação onde  $p < 0,001$ . Além desta variável outras também apresentaram uma boa significância estatística como ventilação mecânica ( $p=0,004$ ), intubação ( $p < 0,001$ ), reanimação na sala de parto ( $p=0,008$ ).

O diagnóstico da IRA pelo KDIGO neonatal apresentou ( $p=0,002$ ) sendo estatisticamente significativo, onde 4(20%) com INN tiveram IRA detectada pelo KDIGO baseado na creatinina sérica e 7 (35%) com sepse tiveram a IRA.

Tabela 3. Avaliação da associação entre os grupos de neonatos com INN, Sepse e controle com as variáveis clínicas dos recém-nascidos.

	INN/SEPSE			p*
	Controle (n=24)	INN (n=20)	Sepse (n=20)	
<b>PESO AO NASCIMENTO</b>	2334 ± 537	1483 ± 604	1816 ± 897	<b>0,001<sup>A</sup></b>
<b>SEXO</b>				0,560
Feminino	5 (20,8)	7 (35)	5 (25)	
Masculino	19 (79,2)	13 (65)	15 (75)	
<b>GRAU DE PREMATURIDADE</b>				0,007
EXTREMA	0 (0)	8 (40)	6 (30)	
MODERADA	5 (20,8)	3 (15)	7 (35)	
TARDIA	19 (79,2)	8 (40)	6 (30)	
Sem Registro	0 (0)	1 (5)	1 (5)	
<b>CLASSIFICAÇÃO PESO/IG</b>				0,350
AIG	18 (75)	12 (60)	16 (80)	
GIG	1 (4,2)	0 (0)	0 (0)	
PIG	5 (20,8)	8 (40)	4 (20)	

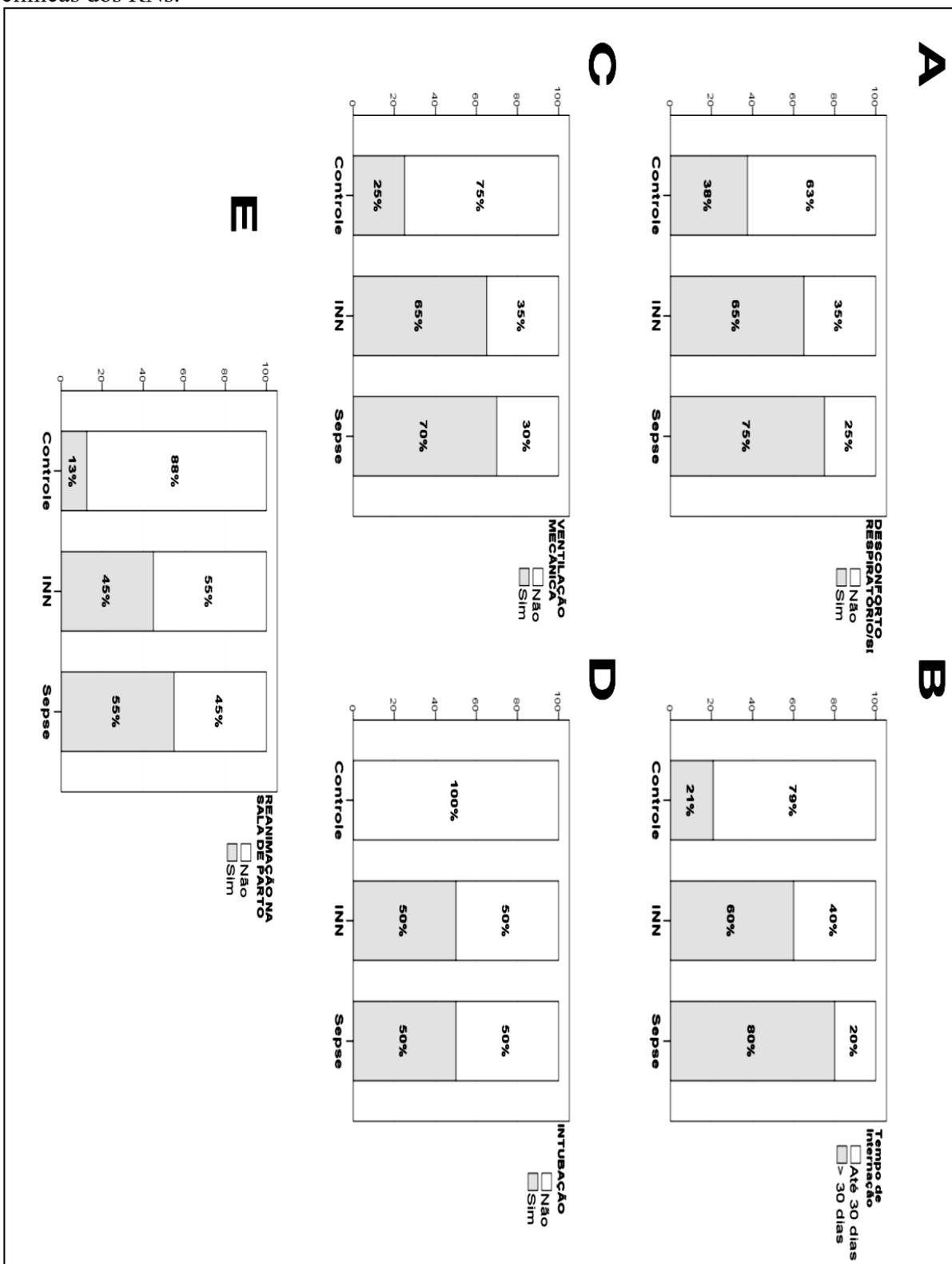
<b>VIA DE PARTO</b>				0,785
CES	17 (70,8)	13 (65)	15 (75)	
VAG	7 (29,2)	7 (35)	5 (25)	
<b>ASFIXIA/ANÓXIA PERINATAL</b>				0,976
Não	22 (91,7)	18 (90)	18 (90)	
Sim	2 (8,3)	2 (10)	2 (10)	
<b>DESCONFORTO RESPIRATÓRIO/SDR</b>				0,032
Não	15 (62,5)	7 (35)	5 (25)	
Sim	9 (37,5)	13 (65)	15 (75)	
<b>Internação&gt;30dias</b>				<0,001
Até 30 dias	19 (79,2)	8 (40)	4 (20)	
> 30 dias	5 (20,8)	12 (60)	16 (80)	
				0,004
<b>Ventilação mecânica</b>				
Não	18 (75)	7 (35)	6 (30)	
Sim	6 (25)	13 (65)	14 (70)	
<b>Intubação</b>				<0,001
Não	24 (100)	10 (50)	10 (50)	
Sim	0 (0)	10 (50)	10 (50)	
<b>Reanimação na sala de parto</b>				0,008
Não	21 (87,5)	11 (55)	9 (45)	
Sim	3 (12,5)	9 (45)	11 (55)	
<b>IRA pelo nKDIGO</b>				0,002
Não	24 (100)	16 (80)	13 (65)	
Sim	0 (0)	4 (20)	7 (35)	

Legenda: Dados categóricos expressos como contagem absoluta e porcentagens entre parêntesis. Dados quantitativos expressos como média ± desvio padrão. \*Foi usado teste ANOVA para dados quantitativos com pós-teste de Tukey. A:  $p < 0,05$  entre controle vs demais grupos. AIG: Adequado para idade gestacional; PIG: Pequeno para idade gestacional; GIG: Grande para idade gestacional; CES: Cesariana; VAG: Vaginal; INN: Infecção Neonatal ;IG: Idade Gestacional ;SDR: Síndrome do Desconforto Respiratório; IRA: Injúria Renal Aguda; nKDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes neonatal

Fonte: Próprio autor

A figura 7 demonstra a média em g do peso ao nascimento dos RNs, dividindo-os em controle, INN e sepse. O grupo controle apresentou média de  $2334g \pm 537$ , grupo INN  $1483g \pm 604$  e grupo sepse  $1816g \pm 897$ , apresentando  $p=0,001$ , mostrando sua significância estatística ( $p<0,05$ ), com isso podemos relacionar que RNs com INN tem maior pré-disposição a ter baixo peso ao nascer.

Figura 7. Relação dos grupos controle, INN e sepse com características demográficas e clínicas dos RNs.



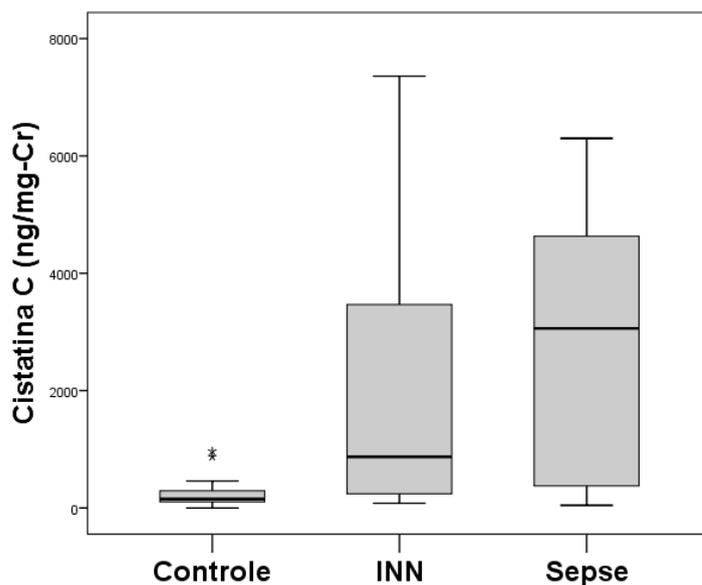
Legenda: A: Desconforto Respiratório dos RNs nos grupos (Controle, INN e Sepsis); B: Tempo de internação dos RNs nos grupos (Controle, INN e Sepsis); C: Ventilação mecânica dos RNs nos grupos (Controle, INN e Sepsis); D: Intubação dos RNs nos grupos (Controle, INN e Sepsis); E: Reanimação em sala de parto dos RNs nos grupos (Controle, INN e Sepsis). Fonte próprio autor

Tabela 4. Relação intercorrências gestacionais entre os grupos de neonatos com INN, Seps e controle.

	INN/SEPSE			p*
	Controle (n=24)	INN (n=20)	Seps (n=20)	
<b>MÃE C/ DHEG/PRÉ-ECLÂMPSIA/HAS</b>				0,145
Não	9 (37,5)	12 (60)	13 (65)	
Sim	15 (62,5)	8 (40)	7 (35)	
<b>MÃE C/ ITU</b>				0,069
Não	11 (45,8)	12 (60)	16 (80)	
Sim	13 (54,2)	8 (40)	4 (20)	
<b>MÃE/ITU-TRATAMENTO</b>				-
Não	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Sim	13 (100)	8 (100)	4 (100)	
<b>MÃE/ITU-TRATAMENTO C/ CONTROLE</b>				-
Não	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Sim	13 (100)	8 (100)	2 (100)	
<b>MÃE/ITU-TRATAMENTO MANUAL</b>				-
Não	0 (0)	1 (100)	0 (0)	
Sim	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
<b>MÃE C/ CIUR</b>				-
Não	24 (100)	20 (100)	20 (100)	
Sim	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
<b>MÃE C/ RUPTURA PREMATURA DAS MEMBRANAS</b>				0,415
Não	18 (75)	16 (80)	18 (90)	
Sim	6 (25)	4 (20)	2 (10)	

Legenda: Dados categóricos expressos como contagem absoluta e porcentagens entre parêntesis. Dados quantitativos expressos como média  $\pm$  desvio padrão. \*Foi usado o teste do qui-quadrado para comparações de dados categóricos DHEG: Doença Hipertensiva Específica da Gestação; ITU: Infecção do Trato Urinário; CIUR: Restrição do crescimento intrauterino; HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica. Fonte: Próprio autor

Figura 8. Avaliação dos Níveis de Cistatina C urinária (uCysC) nos grupos de neonatos com INN e Sepse em comparação com o grupo controle



Legenda: AIQ: amplitude interquartil. Foi usado o teste de Mann-Whitney para comparações entre dois grupos e o teste de Kruskal-Wallis e comparações múltiplas para 3 grupos.\* $p < 0,05$  entre controle vs demais grupos (INN e sepse).

Fonte: Próprio autor

O grupo INN apresentou níveis médios de Cys-C 872,29 ng/mg-Cr (242,5 - 3467,64), sepse 3058,93 ng/mg-Cr (376,18 - 4631,75) quando comparado ao controle 152,19 ng/mg-Cr (106,35 - 291,86), esses dados apresentaram significância estatística ( $p < 0,001$ ). A elevação de uCysC foi associada a utilização de ventilação mecânica onde 33 RNs tiveram níveis de 2116,67 ng/mg-Cr (200 - 4435,71) ( $p < 0,001$ ) e a intubação com os níveis de uCysC 2821,92 ng/mg-Cr (636,83 - 4874,11) ( $p < 0,001$ ), mostrando sua significância estatística ( $p < 0,05$ ) e com a presença de desconforto respiratório com os níveis de uCysC 1655,56 ng/mg-Cr (174,47 - 4175), apresentando  $p = 0,004$  demonstrando significância estatística ( $p < 0,05$ ), (Figura 8 e Tabela 5).

Tabela 5. Relação do Perfil Clínico dos RNs com os níveis de Cistatina C urinários.

	Cistatina C (ng/mg-Cr)		P
	N	Mediana (AIQ)	
<b>SEXO</b>			0,194
Feminino	17	803,67 (242,31 - 3985,71)	
Masculino	47	287,88 (118,75 - 2116,67)	
<b>INN/SEPSE</b>			<0,001*
Controle	24	152,19 (106,35 - 291,86)	
INN	20	872,29 (242,5 - 3467,64)	
Sepse	20	3058,93 (376,18 - 4631,75)	
<b>INTERNAÇÃO</b>			0,304
Até 30 dias	31	295,83 (120 - 966,67)	
> 30 dias	33	700 (180 - 3985,71)	
<b>IRA pelo nKDIGO</b>			0,073
Não	53	295,83 (118,75 - 2116,67)	
Sim	11	3296,15 (200 - 6142,86)	
<b>VENTILAÇÃO MECÂNICA</b>			<0,001
Não	31	208,33 (105,56 - 480)	
Sim	33	2116,67 (200 - 4435,71)	
<b>INTUBAÇÃO</b>			0,001
Não	44	259,49 (111,54 - 786,49)	
Sim	20	2821,92 (636,83 - 4874,11)	
<b>REANIMAÇÃO NA SALA DE PARTO</b>			0,063
Não	41	287,88 (107,69 - 966,67)	
Sim	23	1458,82 (204,55 - 3985,71)	
<b>VIA DE PARTO</b>			0,199
CES	45	287,88 (115,38 - 2183,33)	
VAG	19	803,67 (174,47 - 3985,71)	
<b>ASFIXIA/ANÓXIA PERINATAL</b>			0,884
Não	58	422,31 (134,38 - 3089,29)	

Sim	6	1234,33 (92,86 - 2554,55)	
<b>DESCONFORTO RESPIRATÓRIO/SDR</b>			0,004
Não	27	242,31 (100 - 523,08)	
Sim	37	1655,56 (174,47 - 4175)	

Legenda: AIQ: amplitude interquartil. Foi usado o teste de Mann-Whitney para comparações entre dois grupos e o teste de Kruskal-Wallis e comparações múltiplas para 3 grupos.\*p<0,05 entre controle vs demais grupos (INN e sepse). AIG: Adequado para idade gestacional; PIG: Pequeno para idade gestacional; GIG: Grande para idade gestacional; CES: Cesariana; VAG: Vaginal INN: Infecção Neonatal ;IG: Idade Gestacional;SDR: Síndrome do Desconforto Respiratório; IRA: Injúria Renal Aguda ;nKDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes neonatal

Fonte: Próprio autor

Baseado na tabela 6 foi possível observar que não houve relação entre os níveis de uCysC com as variáveis das intercorrências gestacionais, pois não apresentaram significância estatística (p<0,05). A variável Mãe com DHEG/Pré-Eclâmpsia apresentou p=0,069, mãe com ITU p=0,375 e mãe com ruptura prematura de membranas p=0,209.

Tabela 6. Relação das Características Clínicas das Mães com níveis de uCysC.

	<b>Cistatina C (ng/mg-Cr)</b>		
	<b>N</b>	<b>Mediana (AIQ)</b>	<b>P</b>
<b>MÃE C/ DHEG/PRÉ-ECLÂMPsia/HAS</b>			0,069
Não	34	872,29 (170 - 4160)	
Sim	30	259,49 (118,75 - 872,97)	
<b>MÃE C/ ITU</b>			0,375
Não	39	629,31 (120 - 3639,13)	
Sim	25	282,35 (134,38 - 2183,33)	
<b>MÃE/ITU-TRATAMENTO?</b>			-
Não	0	-	
Sim	25	282,35 (134,38 - 2183,33)	
<b>MÃE/ITU-TRATAMENTO C/ CONTROLE</b>			-
Não	0	-	
Sim	23	204,55 (118,75 - 940,91)	

**MÃE/ITU-TRATAMENTO  
MANUAL**

Não	1	7275 (7275 - 7275)
Sim	0	-

**MÃE C/ CIUR**

Não	64	422,31 (127,19 - 3058,93)
Sim	0	-

**MÃE C/ RUPTURA PREMATURA  
DAS MEMBRANAS**

Não	52	465 (147,19 - 3192,72)
Sim	12	225,57 (84,46 - 1575)

0,209

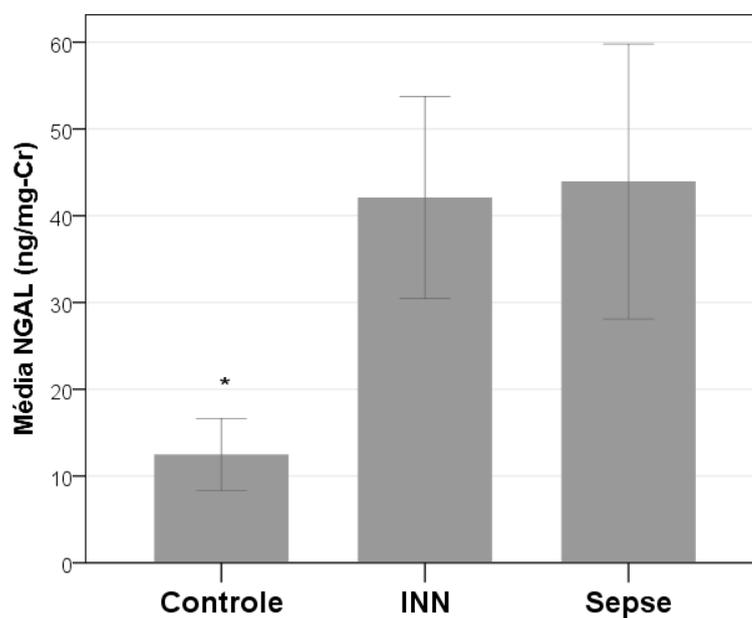
Legenda: AIQ: amplitude interquartil. Foi usado o teste de Mann-Whitney para comparações entre dois grupos. DHEG: Doença Hipertensiva Específica da Gestação; ITU: Infecção do Trato Urinário; CIUR: Restrição do crescimento intrauterino; HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica

A média dos níveis de uNGAL no grupo controle foi de 12,5 ng/mg-Cr  $\pm$  4,14, grupo INN 42,1 ng/mg-Cr  $\pm$  11,63 e grupo sepse 43,95 ng/mg-Cr  $\pm$  15,85 ( $p < 0,001$ ), apresentando significância estatística ( $p < 0,05$ ). Os níveis de uNGAL também se relacionaram com o tempo de internação hospitalar maior que 30 dias, com média dos níveis de uNGAL 39,64 ng/mg-Cr  $\pm$  17,88 com ( $p > 0,001$ ) (Figura 9).

Houve também relação dos níveis de NGAL com outras variáveis do estudo como o diagnóstico de IRA pelo nKDIGO, 46,91 ng/mg-Cr  $\pm$  16,08, ( $p = 0,002$ ). Ventilação mecânica com média de uNGAL de 38,06 ng/mg-Cr  $\pm$  18,16, ( $p = 0,003$ ). A variável intubação também apresentou relação com a média dos níveis de NGAL com 42,6 ng/mg-Cr  $\pm$  13,57 com  $p = 0,001$ .

Já a reanimação na sala de parto teve como níveis médios de NGAL 41,17 ng/mg-Cr  $\pm$  16,26 ( $p < 0,001$ ). A variável desconforto respiratório/ SDR também apresentou relação com a média dos níveis de uNGAL que foram 37,05 ng/mg-Cr  $\pm$  19,15 com  $p = 0,005$  mostrando significância estatística (Tabela 7).

Figura 9. Avaliação dos níveis urinários de NGAL (ng/mg-Cr) nos grupos de neonatos com INN e sepse em relação ao grupo controle.



Legenda: AIQ: amplitude interquartil. Foi usado o teste de Mann-Whitney para comparações entre dois grupos e o teste de Kruskal-Wallis e comparações múltiplas para 3 grupos.\* $p < 0,05$  entre controle vs demais grupos (INN e sepse).

Fonte: Próprio autor

Tabela 7. Relação do Perfil Clínico dos RNs com níveis de uNGAL.

	NGAL (ng/mg-Cr)		
	n	Média ± DP	P
<b>SEXO</b>			0,596
Feminino	17	33,65 ± 17,27	
Masculino	47	30,83 ± 19,16	
<b>INN/SEPSE</b>			<0,001*
Controle	24	12,5 ± 4,14	
INN	20	42,1 ± 11,63	
Sepse	20	43,95 ± 15,85	
<b>Internação &gt;30 dias</b>			<0,001
Até 30 dias	31	23 ± 15,38	
> 30 dias	33	39,64 ± 17,88	

<b>IRA pelo nKDIGO</b>			0,002
Não	53	28,4 ± 17,56	
Sim	11	46,91 ± 16,08	
<b>VENTILAÇÃO MECÂNICA</b>			0,003
Não	31	24,68 ± 16,67	
Sim	33	38,06 ± 18,16	
<b>INTUBAÇÃO</b>			0,001
Não	44	26,57 ± 18,5	
Sim	20	42,6 ± 13,57	
<b>REANIMAÇÃO NA SALA DE PARTO</b>			<0,001
Não	41	26,2 ± 17,77	
Sim	23	41,17 ± 16,26	
<b>VIA DE PARTO</b>			0,631
CES	45	30,84 ± 17,69	
VAG	19	33,32 ± 20,94	
<b>ASFIXIA/ANÓXIA PERINATAL</b>			0,740
Não	58	31,33 ± 18,24	
Sim	6	34 ± 23,46	
<b>DESCONFORTO RESPIRATÓRIO/SDR</b>			0,005
Não	27	24,07 ± 15,08	
Sim	37	37,05 ± 19,15	

Legenda: DP: desvio padrão. Foi usado o teste t de Student para comparações entre dois grupos e o teste one-way ANOVA com pós-teste de Tukey para comparações múltiplas entre 3 grupos. \*p<0,05 entre controle vs demais grupos (INN e sepsis). CES: Cesariana; VAG: Vaginal; INN: Infecção Neonatal; IG: Idade Gestacional; SDR: Síndrome do Desconforto Respiratório; IRA: Injúria Renal Aguda; nKDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes neonatal

Na tabela 8 é possível observar que não houve relação entre os níveis de NGAL e as variáveis estudadas como mãe com DHEG/Pré-Eclâmpsia/HAS com p=0,327 , mãe com ITU com p= 0,112 , mãe com ruptura das membranas com p= 0,947 , onde os mesmos não apresentaram significância estatística (p<0,05).

Tabela 8. Relação das Características Clínicas das mães do RNs com níveis de uNGAL.

	NGAL (ng/mg-Cr)		P
	N	Mediana (AIQ)	
<b>MÃE C/ DHEG/PRÉ-ECLÂMPسيا/HAS</b>			0,327
Não	34	33,74 ± 19,2	
Sim	30	29,13 ± 17,85	
<b>MÃE C/ ITU</b>			0,112
Não	39	34,54 ± 17,21	
Sim	25	26,96 ± 20,02	
<b>MÃE/ITU-TRATAMENTO?</b>			-
Não	0	-	
Sim	25	26,96 ± 20,02	
<b>MÃE/ITU-TRATAMENTO C/ CONTROLE?</b>			-
Não	0	-	
Sim	23	26,96 ± 20,65	
<b>MÃE/ITU-TRATAMENTO MANUAL?</b>			-
Não	1	45 ± .	
Sim	0	-	
<b>MÃE C/ CIUR?</b>			-
Não	64	31,58 ± 18,58	
Sim	0	-	
<b>MÃE C/ RUPTURA PREMATURA DAS MEMBRANAS?</b>			0,947
Não	52	31,65 ± 18,08	
Sim	12	31,25 ± 21,49	

Legenda: DP: desvio padrão. Foi usado o teste t de Student para comparações entre dois grupos. DHEG: Doença Hipertensiva Específica da Gestação ;ITU: Infecção do Trato Urinário; CIUR: Restrição do crescimento intrauterino; HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica

Fonte: Próprio autor

## 5- DISCUSSÃO

O dano renal é uma das principais complicações associadas aos processos patológico como as infecções neonatais, em especial a sepse. A IRA é frequente nessas condições, principalmente na sepse neonatal podendo evoluir para o óbito (GOHIYA; NADKARNI & MISHRA, 2022). No entanto, a detecção precoce de IRA se torna um desafio nessa população devido sobretudo as limitações inerente aos neonatos como a interferência dos biomarcadores convencionais de função renal materno (GILFILLAN & BHANDARI, 2017).

É demonstrado no presente estudo que a maioria dos RNs como sendo do sexo masculino, resultado esse que pode ser atribuído as dificuldades nos procedimentos de coleta de urina em RNs do sexo feminino, tais como: deslocamento o coletor, vazamento da urina e contaminação da mesma com mecônio devido à proximidade da uretra com o ânus. Logo o tamanho amostral reflete as dificuldades inerentes da própria coleta e do rastreamento dos RNs prematuros antes da utilização da antibioticoterapia.

Em relação ao peso/idade gestacional apropriado foi verificado que a maioria se tratava de prematuros tardios e nascidos por via cesárea. Destaca-se ainda que a maior parte dos RNs com INN e sepse não apresentaram asfíxia porém desenvolveram desconforto respiratório / SRD com período de internação maior que 30 dias. Resultados que corroboram com o perfil clínico dos RNs com sepse na literatura que relatam que os RNs avaliados também necessitavam de intubação e ventilação mecânica (JUNG et al, 2020; ELMAS; TABEL & ELMAS (2013). Por outro lado, Abdelaal e colaboradores (2017), não observaram diferença significativa em relação a estas variáveis.

O presente estudo demonstrou que a maior parte das mães dos RNs em estudo apresentaram um perfil clínico normal. A ITU foi presente em um terço das gestantes, onde foi retratado num estudo multicêntrico brasileiro sobre nascimento pré-termo, que a infecção materna mais frequente presente durante o parto foi a do trato urinário, o que pode estar correlacionada com o trabalho de parto prematuro e prematuridade (PASSINI et al., 2014).

Na avaliação da IRA pelo KDIGO neonatal obtivemos ausência no grupo controle e presença de 20 % do grupo de RNs com INN e de 35% nos RNs com sepse, utilizando como marcador a creatinina serica dos neonatos em dois momentos. Estudos realizados pelo grupo de pesquisa também com RNs prematuros com sepse em outra

instituição não detectou nenhum caso de IRA utilizando-se o mesmo critério (BARBOSA, 2021). Fato esse atribuído possivelmente ao marcador utilizado no caso o débito urinário e não a creatinina sérica. O nKDIGO é utilizado para detecção da IRA na população de RNs, porém este método é baseado na creatinina sérica e débito urinário que são marcadores tardios, tornando necessário a utilização de biomarcadores precoces como uCysC e uNGAL além do fato da creatinina nas primeiras 48 horas refletir os níveis da mãe (BARBOSA et al., 2022). Nossos resultados estão concordantes com o estudo realizado por Fang e colaboradores (2018), que observou a presença de IRA em 15% dos RNs com sepse.

Wu e colaboradores (2020) também reportaram maiores taxas de sepse (35,2%) em RNs que passam por procedimentos cirúrgicos, onde ocorreu o desenvolvimento de IRA em 40% do RNs avaliadas pelo nKDIGO. Mwamanenge e colaboradores (2020) demonstraram a presença de 31,5% de IRA em RNs sépticos, com pneumonia severa e utilização de gentamicina, além dos processos infecciosos a utilização de medicamento nefrotóxicos também pode estimular a instalação de um dano renal, este fato não ocorre em nosso estudo devido o processo de coleta ter sido realizado antes da utilização de antimicrobianos, que poderiam alterar os níveis dos biomarcadores estudados.

Aziz e colaboradores (2022), demonstraram presença de IRA pelo nKDIGO com estágio 1 de 2% e estágio 2 também 2% em RNs com sepse precoce. O grupo ainda demonstrou a presença de IRA estágio 1 de 30% e estágio 2 também 30% em pacientes com sepse tardia. Este fato demonstra que a avaliação da função renal pelo nKDIGO que é baseado na creatinina urinária, é capaz de estratificar o grau de gravidade da IRA.

Ao se analisar os níveis de uCysC observou-se uma diferença estatística entre os três grupos controle, INN e Sepse. Esse resultado é concordante com a presença de IRA pelo KDIGO neonatal. Também que o grupo com sepse apresentou níveis mais elevados de uCysC corroborando com os dados da literatura que demonstram que o grupo com sepse é mais susceptível ao dano renal. Este resultado corrobora com os dados da literatura (FANG et al., 2018; LI et al., 2013). Deve-se destacar que a uCysC em relação a creatinina não é influenciada por processos inflamatórios desencadeados pelos microrganismos patogênicos na INN e sepse. Ainda, o aumento nos níveis de uCysC ocorre em até 48 horas antes do aumento dos níveis de creatinina sérica (sCr), quando comparados na predição da IRA, sugerindo dano renal sem alteração dos biomarcadores convencionais (RALIB et al., 2014; FANG et al., 2018). De acordo com a literatura os

níveis elevados de uCysC estão associadas a pior prognóstico em RNs com sepse. (LI et al., 2013; FANG et al., 2018). Dentre as hipóteses atribuídas ao maior aumento da uCysC nos RNs com sepse se deve a maior exacerbação do sistema imune inato, com liberação de citocinas pró-inflamatórias aumentando o processo inflamatório, aumento de espécies reativas de oxigênio (EROS) que podem lesionar as células epiteliais tubulares comprometendo a função renal.

No presente estudo houve uma correlação dos níveis de uCysC com a IRA nos RNs prematuros. El-Gammacy e colaboradores (2018), demonstraram uma correlação positiva significativa entre os níveis de sCysC e síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) com IRA, em RNs prematuros o que indica que sCysC poderia detectar disfunção renal 1 a 2 dias antes de sCr. Desta forma, a utilização desses biomarcadores apresentam um importante papel na clínica diagnóstica devido aos seus achados e associações com desfechos negativos em RNs. Elmas; Tabel & Elmas (2013) também observaram que os níveis de uCysC se correlacionam com o desenvolvimento de IRA em RNs prematuros com INN e sepse, além da probabilidade do desenvolvimento de SDRA. Fato este também foi evidenciado pelos nossos resultados na qual foi demonstrado que os níveis elevados de uCysC podem estar relacionados com o desenvolvimento de SDRA, intubação, ventilação mecânica e IRA. Além disso, a literatura mostra que a sCysC parece não atravessar a placenta, e por isso, reflete verdadeiramente a função renal de RNs no início da vida (VAN DONGE et al., 2019).

Outros fatores como o desenvolvimento da SDRA tem se destacado como uma das complicações da sepse em RN associados com a IRA, que pode estar associada à maior taxa de mortalidade nesses pacientes (YOU et al., 2022). O que de fato foi apresentado em nossos resultados, em que, embora tenha tido uma baixa incidência de asfixia/anóxia neonatal, houve, em grande parte, desconforto respiratório provocado pelo SDRA, o que ocasionou em um maior período de internação >30 dias.

No presente estudo foi observado uma diferença significativa dos níveis de uNGAL nos grupos de RNs com INN e Sepse em relação ao grupo controle, resultado que corrobora com os da uCysC e da avaliação da IRA pelo KDIGO neonatal. Portanto, os dados refletem o dano renal na população de neonatos prematuros com infecção. Resultado que corrobora com os de Suchojad e colaboradores (2015) que verificaram aumento de uNGAL nos grupos INN e sepse, além da Proteína C reativa (PCR), sem aumento nos níveis séricos de creatinina. Timovska e colaboradores (2020), ao medir a

sCr, mostrou o seu aumento em 72 horas após a internação de RNs associados com sintomas clínicos confirmando que a sCr é um marcador funcional tardio de IRA (NAUNOVA-TIMOVSKA et al., 2020). Smertka e colaboradores (2014) avaliaram o impacto da inflamação na dosagem de NGAL sérica e urinária em recém-nascidos tratados por infecção. O grupo demonstrou uma forte correlação entre a concentração de NGAL sérico e urinário com os marcadores inflamatórios, como a proteína C reativa (PCR) e procalcitonina em RNs com sepse. O grupo concluiu que o aumento dos valores séricos e urinários de NGAL não é apenas um marcador de IRA, ele reflete com mais precisão a gravidade do estado inflamatório. Zhang et al., (2016), em um estudo de metanálise, também demonstraram que os níveis urinários e séricos de NGAL apresentavam precisão diagnóstica de IRA em pacientes com sepse. Jung e colaboradores (2020), observou aumento significativo dos níveis de NGAL em amostras de urina de RNs prematuros quando comparados a um grupo controle sem IRA e grupo de Fang et al., (2020), observou a elevação dos níveis de NGAL, enquanto os níveis de creatinina permaneciam inalteráveis, demonstrando que ele pode ser usado para diagnosticar IRA subclínica. Esses resultados corroboram a hipótese de que a dosagem do NGAL é eficaz como biomarcador preditor de IRA associado a inflamação.

Como o desenvolvimento glomerular e tubular continuam até as 34 semanas após a idade gestacional, os níveis basais de uNGAL podem ser diferentes, dependendo do grau de maturidade do RN (ASKENAZI et al., 2011; SONG et al., 2017). Nos nossos dados, não foi possível realizar uma correlação entre o biomarcador uNGAL e o grau de maturidade, no entanto, os achados de Huynh et al., 2009, mostraram valores consistentemente mais elevados de NGAL na urina de RNs prematuros. Além disso, Mul, Parvex e Wilhelm-Bals (2021), também apresentaram uma correlação entre a prematuridade e níveis elevados de NGAL. Esses resultados demonstram que a variável prematuridade tem uma forte relação com a elevação dos níveis desse biomarcador, pois é um fator de risco para o desenvolvimento de injúria renal devido a imaturidade renal.

Além disso, Li e colaboradores (2013), Devarajan (2014) e Fang et al., (2018), relacionaram a NGAL como um preditor não invasivo, além da elevada taxa de sensibilidade na detecção precoce, podendo ser utilizado na estratificação do risco, onde sua elevação é proporcional à gravidade de IRA. Certamente, a utilização desse biomarcador pode diminuir a incidência de IRA e outras complicações clínicas, como

SDRA, ventilação mecânica, intubação, tempo de internação e reanimação em sala de parto.

Dentre as limitações apresentadas pelos biomarcadores destacam-se que a Cistatina-C não tem especificidade para distinguir IRA de Doença Renal Crônica (DCR), além de ser mais considerado marcador de TGF que biomarcador de IRA primária. O NGAL tem como limitação o fato de poder ser produzido por múltiplos órgãos distintos dos rins, pode ser influenciado pela desidratação, hidratação em excesso e utilização de diuréticos.

A utilização de amostras de urina na população de neonatos têm sido cada vez mais realizadas na prática e demonstradas em estudos clínicos, principalmente no que diz respeito ao volume normalmente ser pequeno para a realização de exames, além disso, não há riscos, danos ou dor para esses pacientes prematuros (ASKENAZI et al., 2022). Portanto, métodos não invasivos e confiáveis, estão sendo realizados, por trazerem uma taxa menor de contaminação, são mais rápidos e indolores para os RNs que são pacientes tão vulneráveis.

A uCysC é uma molécula que é completamente reabsorvida, sem ocorrer sua secreção, além de não ser influenciada pelo sexo, idade ou massa muscular. Já uNGAL apresenta como vantagens ser um biomarcador não invasivo, apresentando sensibilidade no diagnóstico precoce, por meio dele é possível realizar uma previsão do aparecimento de IRA, realizar a estratificação do risco e sua elevação está relacionada diretamente com o grau da injúria. Além de que é demonstrado na literatura que os RNs podem desenvolver IRA após 6 a 24 horas da elevação de uCysC e uNGAL.

A implementação desses biomarcadores nos sistemas de saúde garantiria uma detecção em tempo hábil da IRA, pois os biomarcadores convencionais não apresentam o mesmo poder de predição que os mesmo oferecem. Por meio da precocidade destes biomarcadores é possível que sejam elaboradas estratégias para a diminuição da incidência de mal prognóstico nos RNs acometidos por INN e Sepsé.

## 6 CONCLUSÃO

- Os RNs do estudo foram em sua maioria do sexo masculino, apropriados para a idade gestacional, grau de prematuridade moderada, via de parto cesárea, apresentaram desconforto respiratório/SDR, período de internação > 30 dias;
- Os marcadores uCysC e uNGAL apresentaram seus níveis elevados nos RNs prematuros com INN e Sepsis em relação ao controle;
- Dentre os RNs estudados 11 (17%) apresentaram IRA, onde nenhum recém-nascido do grupo controle apresentou IRA, grupo INN obteve 4 RNs com IRA e grupo sepsis apresentou 7 RNs com IRA;
- O biomarcador uCys-C esteve elevado nos grupos INN e sepsis, nos RNs com o período de internação > 30 dias, nos RNs que apresentaram IRA, com os que utilizaram ventilação mecânica, realizaram intubação, reanimação em sala de parto e desconforto respiratório/SDR e o biomarcador uNGAL esteve elevado nos grupos INN e sepsis, nos RNs período de incubação > 30 dias, nos que apresentaram IRA, ventilação mecânica, intubação, reanimação em sala de parto e desconforto respiratório/SDR. Os biomarcadores uCysC e uNGAL não apresentaram associação com as variáveis maternas.

## REFERÊNCIAS

- ABDELAAL N.A; SHALABY S.A; KHASHANA A.K; ABDELWAHAB A.M. Serum cystatin C as an earlier predictor of acute kidney injury than serum creatinine in preterm neonates with respiratory distress syndrome. **Saudi J Kidney Dis Transpl.** v.28, n.5, p.1003-1014, 2017. . Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28937056/> Acesso em: 26 fev. 2023.
- ALCONCHER L.F,; ALEJANDRA L; CAMINITI A.C; SUÁREZ L.A; GARCÍA C., JUAN O. BAIGORRI J.O; VIVIANA M. RATTO V.M; ELSA M. ISERN E.M. Consenso de lesión renal aguda em el recién nacido Acute kidney injury in the newborn: a consensus statement. **Arch Argent Pediatr.** V.118, n.1, p.50-58, 2020. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31984721/> Acesso em: 06 fev. 2023.
- ALVES A.M.P; BARROS M.C; FIGUEIREDO P.V.T. Different approaches in the detection of acute renal dysfunction in serious patients Rev. Bras Clin Med. São Paulo, v.10, n.3, p.183-188, 2012. Disponível em <https://www.scielo.br/j/jbn/a/kPp7wFN8Dmb3s97Vm9Lptcv/?lang=pt#> Acesso em: 05 jan. 2023.
- ALVES J.B.; GALBANI F.L.; FERRARI R.A.P.; TACLA M. T. G. M. Sepsis neonatal: mortalidade em município do sul do Brasil, 2000 a 2013. **Rev Paul Pediatr.** v.36, n.2, p.132-140, 2018. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0103-05822018000200132&script=sci\\_abstract&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0103-05822018000200132&script=sci_abstract&tlng=pt) Acesso em: 14 out. 2019.
- ASKENAZI, David J. et al. Baseline values of candidate urine acute kidney injury biomarkers vary by gestational age in premature infants. **Pediatric research**, v. 70, n. 3, p. 302-306, 2011.
- ASKENAZI, David J. et al. Gestational age, sex, and time affect urine biomarker concentrations in extremely low gestational age neonates. **Pediatric research**, v. 92, n. 1, p. 151-167, 2022.
- AZIZ, K. B., SCHLES, E. M., MAKKER, K., & WYNN, J. L. Frequency of Acute Kidney Injury and Association With Mortality Among Extremely Preterm Infants. **JAMA Netw Open.** v.12, n.5, 2022.
- BAKER C.J; BYINGTON C.L; POLIN R.A. COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES, COMMITTEE ON FETUSAND NEWBORN. Policy statement recommendations for the prevention of peri-natal group B streptococcal (GBS) disease. **Pediatrics.** v.128, n.3, p.611-616, 2011. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21807694/> Acesso em: 11 dez. 2022.
- BALAMUTH F; WEISS S.L; NEUMAN M. I; SCOTT H., BRADY P. W; , PAUL R; FARRIS R. W. D; MCCLEAD R; HAYES K; GAIESKI D; HALL M; SHAH S. S; R ALPERN E. R. Pediatric severe sepsis in U.S. children's hospitals. **Pediatr Crit Care Med.** v.15, p.798–805, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25162514/> Acesso em: 11 dez. 2022.

BARBOSA, J. S., SILVA JÚNIOR, G. B., MENESES, G. C., MARTINS, A. M. C., DAHER, E. D. F., MACHADO, R. P. G., & LEMES, R. P. G. Use of non-conventional biomarkers in the early diagnosis of acute kidney injury in preterm newborns with sepsis. *Brazilian Journal of Nephrology*, v.44, n.1, p. 97-108, 2022.

BONSNES R.W.; TAUSSKY H.H. On Colorimetric Determination of Creatinine by the Jaffe Reaction. *The Journal of Biological Chemistry*. v.158, p.581-591, 1945. Disponível em: <http://www.jbc.org/content/158/3/581.citation> Acesso em: 15 out. 2019.

BRASIL. Protocolos Clínicos. Sistema de Gestão da Qualidade. Infecção Neonatal Tardia. Fortaleza: **ProdMED-Neo.033**, R.1, 2019. Disponível em: <https://www.gov.br/ebserh/pt-br/hospitais-universitarios/regiao-nordeste/ch-ufc/aceso-a-informacao/protocolos-e-pops/protocolos-meac/maternidade-escola-assis-chateaubriand/neonatologia/pro-med-neo-033-r1-infeccao-neonatal-tardia.pdf/view> Acesso em: 09 mar. 2023.

BRASIL. Protocolos Clínicos. Sistema de Gestão da Qualidade. Lesão Renal Aguda Neonatal. Fortaleza: **ProdMED-Neo.037**, V.3, 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/ebserh/pt-br/hospitais-universitarios/regiao-nordeste/ch-ufc/aceso-a-informacao/protocolos-e-pops/protocolos-meac/maternidade-escola-assis-chateaubriand/neonatologia/pro-med-neo-037-v3-lesao-renal-aguda-neonatal.pdf/view> Acesso em: 09 mar. 2023.

CAMACHO-GONZALEZ A; SPEARMAN P.W; STOLL B.J. Neonatal infectious disease: evaluation of neonatal sepsis. *Pediatr Clin NorthAm*. v.60, p.367-389, 2013. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4405627/> Acesso em: 05 jan. 2023.

CAMORDY, J.B.; SWANSON, J.R.; RHONE, E.T.; CHARLTON, J.R. Recognition and reporting of AKI in very low birth weight infants. *Clin J Am Soc Nephrol*, v.9, n.12, p. 2036-2043, 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25280497>. Acesso em: 24 set. 2019.

CHEN, J.; LI, G.; WANG, S.; HU, X.; SUN, Y.; DAI, X.; BAI, Z.; PAN, J.; LI, X.; WANG, J.; LI, Y. Urinary Nephryn as a Biomarker of Glomerular Maturation and Injury Is Associated with Acute Kidney Injury and Mortality in Critically III Neonates. *Neonatology*, v.116, n.1, p. 58-66, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30982033>. Acesso: 16 set. 2019.

CLETO-YAMANE, T. L.; GOMES, C. L. R.; SUASSUNA, J. H. R.; NOGUEIRA, P. K. . Acute Kidney Injury Epidemiology in pediatrics. *J. Bras. Nefrol.*, v. 41, n. 2, p. 275-283, 2019 . Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0101-28002019000200275&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-28002019000200275&lng=en&nrm=iso) . Acesso em: 17 set. 2019.

CRUMP, C.; SUNDQUIST J.; WINKLEBY, M. A.; SUNDQUIST, K. Preterm birth and risk of chronic kidney disease from childhood into mid-adulthood: national cohort study. *BMJ*, v.365, n.1, p.1346, 2019. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/365/bmj.11346> . Acesso em: 24 set. 2019.

DE MUL A; PARVEX P; WILHELM-BALS A. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin distribution in preterm newborns without acute kidney injury as defined by a reference method. **J Matern Fetal Neonatal Med.** V.35, n.25, p.4956-4960, 2022. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25598237/> Acesso em: 06 fev. 2023.

DEVARAJAN, Prasad. **NGAL for the detection of acute kidney injury in the emergency room.** *Biomark Med*, vol. 8(2), 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4106139/pdf/nihms-613137.pdf> Acesso em: 07 mar. 2023.

ELMAS A.T; TABEL Y; ELMAS O.N. Serum cystatin C predicts acute kidney injury in preterm neonates with respiratory distress syndrome. **Pediatr Nephrol.** v.28, n.3, p.477-484, 2013. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23070277/> Acesso em: 26 fev. 2023.

FAIX J.D. Biomarkers of sepsis. **Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences.** v.50, n.1, p.23-36, 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23480440> Acesso em: 14 out. 2019.

FANG F. et al., Subclinical acute kidney injury is associated with adverse outcomes in critically ill neonates and children. London. **Crit Care.** v.22, n.1, p.256, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2193-8> Acesso em: 10/03/2022

FANG, F. et al. Subclinical acute kidney injury is associated with adverse outcomes in critically ill neonates and children. London: *Critical Care*, v. 22, n. 1, p. 256, 2018. Disponível em: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-018-2193-8>. Acesso em: 10 out. 2020.

FARIAS FILHO, F. T. de; MALAFAIA, M. C. S.; MARTINS, E. T.; Acute kidney injury diagnosis in Intensive Care Units: biomarkers or Information?. **J. Bras. Nefrol.**, v. 39, n. 1, p. 95-96, 2017. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0101-28002017000100095&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-28002017000100095&lng=en&nrm=iso). Acesso em: 16 set. 2019.

FLEISCHMANN-STRUZEK C; GOLDFARB D.M; SCHLATTMANN P; SCHLAPBACH L.J; REINHART K; KISSOON N. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. **Lancet Respir Med.** v.6, n.3, p.223-230, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29508706/> Acesso em: 11 dez. 2022.

FREIRE, K. M. S.; BERSOLIN, N. L.; FARAH, A. C. F.; CARVALHO, F. L. C.; GÓES, J. E. C. Lesão renal aguda em crianças: incidência e fatores prognósticos em pacientes gravemente enfermos. **Rev. bras. ter. intensiva**, v. 22, n. 2, p. 166-174, 2010. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0103-507X2010000200011&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-507X2010000200011&lng=en&nrm=iso). Acesso em 16 set. 2019.

GREENBERG R.G; CHOWDHURY D; HANSEN N.I; SMITH P.B; STOLL B.J; SÁNCHEZ P.J; Prolonged duration of early anti-bi-otic therapy in extremely premature infants. **Pediatr Res.** v.85, n.7, p 994-1000, 2019. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30737489/> Acesso em: 05 jan. 2023.

GREENBERG R.G; KANDEFER S; SMITH P.B. DO B.T; STOLL B.J; BELL E.F; Late-onset sepsis in extremely premature infants:2000---2011. **Pediatr Infect Dis J.** v.35, n.8, p774-779, 2017. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28709162/> Acesso em: 11 dez. 2022.

GUPTA M.; CHATURVEDI R.; JAIN A. Role of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) as an immune-diagnostic biomarker in the pathogenesis of chronic periodontal disease. **Cytokine.** v.61, n.3, p. 892-897, 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23375122> Acesso em: 16 out. 2019.

GYAWALI B.; RAMAKRISHNA K.; DHAMOON A. S. Sepsis: The evolution in definition, pathophysiology, and management. **SAGE Open Medicine.** v.7, p.1-13, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6429642/> Acesso em: 14 out. 2019.

HALLER H.; BERTRAM A.; NADROWITZ F.; MENNE J. Monocyte chemoattractant protein-1 and the kidney. **Curr Opin Nephrol Hypertens.** v.25, n.1, p.42-49, 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26625862> Acesso em: 16 out. 2019.]

IACOBELLI, S.; GUIGNARD, J. **Maturation of glomerular filtration rate in neonates and infants: an overview.** Berlin: Pediatric nephrology, 36, n. 6, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00467-020-04632-1> Acesso em: 11 mar. 2023.

JACKSON G.L; RAWIKI P; SENDELBACH D; MANNING M.D; ENGLE W.D. Hospital course and short-term outcomes of term and latepreterm neonates following exposure to prolonged rupture of membranes and/or chorioamnionitis. **Pediatr Infect Dis.** v.31, n.1, p.89-90, 2012. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21860336/> Acesso em: 11 dez. 2022.

JUNG Y.H; HAN D; SHIN S.H; KIM E.K; KIM H.S. Identificação proteômica de biomarcadores urinários precoces de lesão renal aguda em prematuros. **Representante Científico.** v 10, n.1, p.4057, 2020. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32132597/> Acesso em: 26 fev. 2023.

KAMIANOWSKA, M.; SZCZEPAŃSKI, M.; KULIKOWSKA, E.E.; BEBKO, B.; WASILEWSKA, A. The Tubular Damage Markers: Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin and Kidney Injury Molecule-1 in Newborns with Intrauterine Growth Restriction. **Neonatology,** v.115, n.2, p. 169-174, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=The+Tubular+Damage+Markers%3A+Neutrophil+Gelatinase-Associated+Lipocalin+and+Kidney+Injury+Molecule-1+in+Newborns+with+Intrauterine+Growth+Restriction>. Acesso em: 24 set. 2019.

KDIGO. Kidney Disease; Improving Global (KDIGO) Outcomes Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. **Kidney Int Suppl.** v.2, n.1, p. 1-138, 2012. Disponível em: <https://kdigo.org/wp->

content/uploads/2016/10/KDIGO-2012-AKI-Guideline-English.pdf Acesso em: 16 out. 2019.

KHOSRAVI N; ZADKARAMI M; CHOBDAR F; HOSEINI R; KHALESNI N; PANAHI P; KARIMI A. The Value of Urinary Cystatin C Level to Predict Neonatal Kidney Injury. **Curr Pharm Des.** v.24, n.25, p. 3002-3004, 2018. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30227813/> Acesso em: 26 fev. 2023.

KRZYZANSKI, W *et al.* **Population Model of Serum Creatinine as Time-Dependent Covariate in Neonates.** Washington: The AAPS journal, 23, n. 4, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1208/s12248-021-00612-x> Acesso em: 08 mar. 2023.

KWON O; AHN K; ZHANG B; LOCKWOOD T; DHAMIJA R; ANDERSON D; SAQIB N. Simultaneous monitoring of multiple urinary cytokines may predict renal and patient outcome in ischemic AKI. **Ren Fail.** V32, n.6, p699-708, 2010. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20540638/> Acesso em: 06 fev. 2023.

LEE, C-W. et al. A combination of SOFA score and biomarkers gives a better prediction of septic AKI and in-hospital mortality in critically ill surgical patients: a pilot study. London: World j. emerg. surg., v. 13, p. 41, 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6131912/>. Acesso em: 10 out. 2020.

LEVI, T. M.; SOUZA S. P. de; MAGALHÃES, J. G. de; CARVALHO, M. S. de; CUNHA, A. L. B.; DANTAS, J. G. A. O. de; CRUZ, M. G.; GUIMARÃES, Y. L. M.; CRUZ, C. M. S. Comparação dos critérios RIFLE, AKIN e KDIGO quanto a capacidade de predição de mortalidade em pacientes graves. **Rev. bras. ter. intensiva**, v. 25, n. 4, p. 290-296, 2013. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0103-507X2013000400290&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-507X2013000400290&lng=en&nrm=iso). Acesso em: 16 set. 2019.

LI, Y. et al. Impact of sepsis on the urinary level of interleukin-18 and cystatin C in critically ill neonates. Berlin: *Pediatr Nephrol*, v. 28, n. 1, p. 135-144, 2013. Disponível em: <https://link.gale.com/apps/doc/A335070829/AONE?u=capes&sid=AONE&xid=039634b7>. Acesso em: 06 mar. 2021.

LI, Y.; FU, C.; ZHOU, X.; XIAO, Z.; ZHU, X.; JIN, M.; LI, X.; FENG, X. Urine interleukin-18 and cystatin-C as biomarkers of acute kidney injury in critically ill neonates. **Pediatr Nephrol**, v.27, n.5, p. 851-860, 2012. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22228436>. Acesso em: 16 set. 2019.

LIANG L.D; KOTADIA N; ENGLISH L; KISSOON N; ANSERMINO J.M; KABAKYENGA J. Predictors of mortality in neonates and infants hospitalized with sepsis or serious infections in developing countries: a systematic review. **Front Pediatr.** v.6, p.277, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30356806/> Acesso em: 11 dez. 2022.

LIN, X.; YUAN, J.; ZHAO, Y.; ZHA, Y. Urine interleukin-18 in prediction of acute kidney injury: a systemic review and meta-analysis. **Journal Nephrology**, v.28, n.1, p.

7-16, 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4322238/>. Acesso em: 15 set. 2019.

MEHTA R.L; KELLUM E.M; SHAH S.V. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. **Crit Care**. v11, n.2, p31-38, 2007. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17331245/> Acesso em: 05 jan. 2023.

MWAMANENGE, N. A., ASSENGA, E., & FURIA, F. F. Acute kidney injury among critically ill neonates in a tertiary hospital in Tanzania; Prevalence, risk factors and outcome. **PLoS One**, v.15, n2, 2020.

OLIVERIA C.O.O.de; SOUZA J.R.S.; MACHADO R.C.; FEIJÃO A.R.; SOUZA N.L.de. **Fatores de risco para sepse neonatal em unidade de terapia: estudo de evidência. Cogitare Enferm.** v.23, n.2, p.01-09, 2016. Disponível em: <https://revistas.ufpr.br/cogitare/article/view/42845>. Acesso em: 14 out. 2019.

PASSINI JR, Renato et al. Brazilian multicentre study on preterm birth (EMIP): prevalence and factors associated with spontaneous preterm birth. **PloS one**, v. 9, n. 10, p. e109069, 2014.

PEERAPORN RATANA S; MANRIQUE-CABALLERO C.L; GÓMEZ H; KELLUM J.A. Acute kidney injury from sepsis: current concepts, epidemiology, pathophysiology, prevention and treatment. **Kidney Int.**, v.96, n. 5, p.1083-1099, 2019.

PERES, Luis Alberto Batista *et al.* **Biomarcadores da injúria renal aguda.** Switzerland: J. Bras. Nefrol., V.35(3), p.229-236, 2013. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbn/a/nFdWBQYsQnthGpmz3jnV49m/?lang=pt#> Acesso em: 06 mar. 2023.

POSTON J. T; KOYNER J. L. Sepsis associated acute kidney injury. **BMJ**. v.364, n.1, p.4891, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30626586>. Acesso em: 24 set. 2019.

PROCIANOY R. S; SILVEIRA R.C. The challenges of neonatal sepsis management. **J Pediatr (Rio J)**. v.96, n.1, p.80-86, 2020. Disponível em <https://www.scielo.br/j/jped/a/5jFj7VRvCDqnWYyC4dfxYPw/?lang=en#> Acesso em: 05 jan. 2023.

RALIB, Azrina Md et al. The clinical utility window for acute kidney injury biomarkers in the critically ill. **Critical Care**, v. 18, p. 1-13, 2014.

ROMAINE A; YE D; AO Z; FANG F; JOHNSON O; BLAKE T. Safety of histamine-2 receptor blockers in hospitalized VLBW infants. **Early Hum Dev**. v.99, p.27-30, 2016. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27390109/> Acesso em: 11 dez. 2022.

ROMANELLI R.M; ANCHIETA L.M; BUENO E; SILVA A.C; DE JESUS L.A; ROSADO V; CLEMENTE W.T. Empirical antimicrobial therapy for late-onset sepsis in a neonatal unit with high prevalence of coagulase-negative Staphylococcus. **J Pediatr**. v.92, n.5, p.472-478, 2016. Disponível em <https://www.scielo.br/j/jped/a/JCyqkP3ZypSxhHLw6xYsgnv/?lang=en#> Acesso em: 05 jan. 2023.

SATIRAPOJ B.; POOLUEA P.; NATA N.; SUPASYNDH O. Urinary biomarkers of tubular injury to predict renal progression and end stage renal disease in type 2 diabetes mellitus with advanced nephropathy: A prospective cohort study. **J Diabetes Complications**. v.33, n.9, p.675-681, 2019. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31227289> Acesso em: 16 out. 2019.

SCHWARTZ G. J.;WORK D.F. Measurement and Estimation of GFR in Children and Adolescents. **Clin J Am Soc Nephrol**. v.4, n.11, p.1832–1843, 2009. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19820136> Acesso em: 16 out. 2019.

SILVEIRA R. C.; PROCIANOY R. S. Uma revisão atual sobre sepse neonatal. **Bol Cient Pediatr**, v.01, n.1, p. 29-35, 2012. Disponível em:

[https://www.sprs.com.br/sprs2013/bancoimg/131210152124bcped\\_12\\_01\\_06.pdf](https://www.sprs.com.br/sprs2013/bancoimg/131210152124bcped_12_01_06.pdf)  
Acesso em: 13 dez. 2019.

SINGER M; DEUTSCHMAN C. S; SEYMOUR C.W; SHANKAR-HARI M; ANNANE D; BAUER M. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). **JAMA**. v.315: p. 801–10, 2016. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4968574/> Acesso em: 11 dez. 2022.

SMERTKA M; WROBLEWSKA J; SUCHOJAD A; MAJCHERCZYK M; JADAMUS NIEBROJ D; OWSIANKA-PODLESNY T; BRZOWSKA A; MARUNIAK CHUDEK I. Serum and urinary NGAL in septic newborns. **Biomed Res Int**. 2014. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24579085/> Acesso em: 26 fev. 2023.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. Prevenção da prematuridade – uma intervenção da gestão e da assistência. **Documento Científico**. Departamento Científico de Neonatologia. v.1, n.2, p. 1-6, 2017. Disponível em:

[https://www.sbp.com.br/fileadmin/user\\_upload/20399b-DocCient\\_\\_Prevencao\\_da\\_prematuridade.pdf](https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/20399b-DocCient__Prevencao_da_prematuridade.pdf) . Acesso em: 23 set. 2019.

SOUZA, S. P. de; MATOS, R.S.; BARROS, L. L.; ROCHA, P. N. Inverse association between serum creatinine and mortality in acute kidney injury. **J. Bras. Nefrol.**, v. 36, n. 4, p. 469-475, 2014 . Disponível em:

[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S010128002014000400469&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S010128002014000400469&lng=en&nrm=iso). Acesso em: 16 set. 2019.

STOLL B.J; HANSEN N.I; SANCHEZ P.J; FAIX R.G; POINDEXTER B.B., VANMEURS K.P. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and E. coli disease continues. **Pediatrics**. v. 127, n.5, p.817-826, 2011. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3081183/> Acesso em: 11 dez. 2022.

SUCHOJAD A; TARKO A; SMERTKA M; MAJCHERCZYK M; BRZOWSKA A; WROBLEWSKA J; MARUNIAK-CHUDEK I. Factors limiting usefulness of sérum and urinary NGAL as a marker of acute kidney injury in preterm newborns **Ren Fail**. v. 37, n.3, p.439-445, 2015. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25598237/> Acesso em: 06 fev. 2023.

VAN DONGE, Tamara et al. Age- dependent changes of kidney injury biomarkers in pediatrics. **The Journal of Clinical Pharmacology**, v. 59, p. S21-S32, 2019.

VIANA T.P.; ANDRADE I. S. N. de; LOPES A. N. M; Desenvolvimento cognitivo e linguagem em prematuros. **Audiology - Communication Research (ACR)**, v. 19, n. 1, p. 1-6, 2014 .Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/acr/v19n1/2317-6431-acr-19-1-0001.pdf> . Acesso em: 23 set. 2019.

WAHRHAFTIG K. M; CORREIA L.C.L; SOUZA C.A.M; Classificação de RIFLE: análise prospectiva da associação com mortalidade em pacientes críticos. **Braz J Nephrol**. v.34, n.4, p.369-377, 2012. Disponível em <https://www.scielo.br/j/jbn/a/kPp7wFN8Dmb3s97Vm9Lptcv/?lang=pt#> Acesso em: 05 jan. 2023.

WENTOWSKI C.; MEWADA N.; NIELSEN N.D. Sepsis in 2018: a review. **Anaesthesia & Intensive Care Medicine**. v.7,n.1, p.6-13, 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1472029918302558> Acesso em: 14 out. 2019.

YOU, Ting et al. Risk factors and clinical characteristics of neonatal acute respiratory distress syndrome caused by early onset sepsis. **Frontiers in Pediatrics**, v. 10, 2022.

ZHANG A.N. et al. Diagnosis and prognosis of neutrophil gelatinase-associated lipocalin for acute kidney injury with sepsis: a systematic review and meta-analysis. London: **Critical care**, vol. 20, 41, 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4754917/> Acesso em: 07 mar. 2023.

**APÊNDICE A – TERMO DE CONCENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO****TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)**

**Você está sendo convidado por Arthur da Silva Rebouças como participante da pesquisa intitulada “NOVOS BIOMARCADORES PREDITORES DE LESÃO RENAL AGUDA EM RECÉM-NASCIDOS COM SEPSE”. Você não deve participar contra a sua vontade. Leia atentamente as informações abaixo e faça qualquer pergunta que desejar, para que todos os procedimentos desta pesquisa sejam esclarecidos.**

Seu filho(a) ou menor recém-nascido, sob sua tutela, está sendo convidado(a) a participar como voluntário(a) da pesquisa “NOVOS BIOMARCADORES PREDITORES DE LESÃO RENAL AGUDA EM RECÉM NASCIDOS COM SEPSE”. Este estudo irá investigar novos exames para a detecção precoce de doença nos rins de recém nascidos com infecção generalizada.

A participação no estudo será através da coleta de exames de sangue e de urina. Não será feita uma nova coleta de sangue, será apenas reaproveitado o que estiver disponível no laboratório do hospital. Em relação a urina, será realizada a coleta por profissional habilitado durante os exames de rotina enquanto seu filho estiver internado no hospital.

Você não terá nenhum custo nem receberá vantagem financeira. Você está esclarecido(a) em qualquer aspecto que desejar e estará livre para participar ou recusar-se. A participação é voluntária, você tem a liberdade de não querer participar, e pode desistir, em qualquer momento, mesmo após ter iniciado a entrevista, avaliação e exames sem nenhum prejuízo para você. Seu filho(a) não será identificado(a) em nenhuma publicação para preservar seu anonimato. Somente o pesquisador responsável e sua equipe saberá que você está participando desta pesquisa. Ninguém mais saberá da sua participação.

O(s) procedimento(s) utilizado(s) na pesquisa, apresenta um risco mínimo de constrangimento que pode decorrer dos resultados obtidos com os exames laboratoriais, que será reduzido pela(o) sigilo médico.

Os benefícios esperados com a pesquisa inclui a identificação de doença nos rins de forma antecipada, possibilitando o tratamento dos recém-nascidos de modo a evitar futuras complicações.

Todos os dados e informações que você nos fornecer serão guardados de forma sigilosa. Garantimos a confidencialidade e a privacidade dos seus dados e das suas informações. Tudo que o(a) Sr.(a) nos fornecer ou que seja conseguido por meio do prontuário será utilizado somente para esta pesquisa.

Os dados e instrumentos utilizados na pesquisa ficarão arquivados pelo pesquisador por um período de 5 anos, e após esse tempo serão destruídos. Este termo encontra-se impresso em duas vias, sendo que uma cópia será arquivada pelo pesquisador, e a outra será fornecida a você.

Se existir alguma dúvida adicional, você pode entrar em contato com o responsável da pesquisa através do telefone abaixo:

**Nome: Arthur da Silva Rebouças**

**Telefone para contato: (88) / 998048717 celular**

**ATENÇÃO:** Se você tiver alguma consideração ou dúvida, sobre a sua participação na pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da UFC/PROPESQ – Rua Coronel Nunes de Melo, 1000 - Rodolfo Teófilo, fone: 3366-8346/44. (Horário: 08:00-12:00 horas de segunda a sexta-feira).

O CEP/UFC/PROPESQ é a instância da Universidade Federal do Ceará responsável pela avaliação e acompanhamento dos aspectos éticos de todas as pesquisas envolvendo seres humanos.

O           abaixo           assinado           \_\_\_\_\_, \_\_\_\_ anos,  
RG: \_\_\_\_\_, declara que é de livre e espontânea vontade que permite a participação nesta pesquisa do menor recém-nascido sob sua tutela. Eu declaro que li cuidadosamente este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e que, após sua leitura, tive a oportunidade de fazer perguntas sobre o seu conteúdo, como também sobre a pesquisa, e recebi explicações que responderam por completo minhas dúvidas. E declaro, ainda, estar recebendo uma via assinada deste termo.

Fortaleza, \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Nome do pesquisador principal

Data

Assinatura

Nome do Responsável legal  
Assinatura

Data

Nome do profissional  
aplicou o TCLE

Data

Assinatura que

## APÊNDICE B – FICHA DE COLETA DE DADOS PRONTUÁRIOS

## FICHA DE COLETA DE DADOS PRONTUÁRIOS

ID	
TIPO	
PRONTUARIO	
SEXO	
RAÇA	
TIPO SANGUINEO	
COOMBS	
ICTERICIA	
DATA NASCIMENTO	
HORÁRIO	
DATA COLETA	
IDADE GESTACIONAL Na hora da coleta	
CLASSIFICAÇÃO RNT	
CLASSIFICAÇÃO AIG	
APGAR 1 MIN	1 a 10
APGAR 5MIN	1 a 10
VDRL	
ESTATURA	Cm
PT toraxico	Cm
PESO	
TEMPERATURA	
COMORBIDADE	
MALFORMAÇÃO	
ANTB DATA	
QUAL?	
TEMPO	
MEDICAMENTO OUTROS	
DIETA	
VIA DE PARTO	
OBSERVAÇÃO	
HE	
HB	
HT	
VCM	
HCM	
CHCM	
RDW	
LEUCOCITOS	
PLAQUETAS	
CASO HEMOGRAMA	
DATA HEMOGRAMA	

TGO	
TGP	
PCR	
B.T	
BD	
BI	
CREATININA	
UREIA	
SÓDIO	
POTÁSSIO	
LACTATO	
PCR	
EVENTOS	
LRA GRAVE?	
ÓBITO/ALTA?	
USO DE SUPORTE VENT/ DIALISE?	

MAE	
IDENTIDADE	
OBSERVAÇÃO	
DN	
TIPO SANGUINEO	
PARIDADE	
ANTECEDENTES	
PRONTUARIO	
RAÇA	
IDADE	
ETILISTA	
TABAGISTA	
DROGAS	
COMORBIDADE	
MEDICAÇÃO	
INTERCORRENCIA	
ESTADO CIVIL	
ESCOLARIDADE	
PRE-NATAL	
QTD PRENATAL	
VDRL	
HIV	
CMV	

<b>TOXO</b>	
<b>RUBEOLA</b>	
<b>HEP C</b>	
<b>ITU</b>	
<b>BAIRRO</b>	
<b>MUNICIPIO</b>	
<b>ESTADO</b>	
<b>OCUPAÇÃO</b>	